



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

**TENDENCIAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS CASOS  
DE CÁNCER PEDIÁTRICO ATENDIDOS EN LA  
UNIDAD DE ONCOLOGÍA INFANTIL DE  
MÁLAGA ENTRE 1980 Y 2006**

**Olga María Escobosa Sánchez**

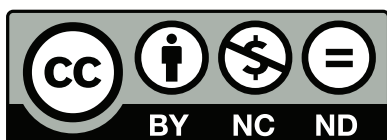
Málaga, mayo 2012



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Olga María Escobosa Sánchez

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA**

**D. ANTONIO JURADO ORTIZ**, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil, Carlos Haya de Málaga y Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que presenta D<sup>a</sup> OLGA MARÍA ESCOBOSA SÁNCHEZ titulado “Tendencias y supervivencia de los casos de cáncer pediátrico atendidos en la Unidad de Oncología Infantil de Málaga entre 1980 y 2006” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga, a veinticuatro de mayo de dos mil doce.

Fdo: Dr. Antonio Jurado Ortiz



**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**D. EMILIO SÁNCHEZ-CANTALEJO RAMIREZ,**  
Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que presenta D<sup>a</sup> OLGA MARÍA ESCOBOSA SÁNCHEZ titulado “Tendencias y supervivencia de los casos de cáncer pediátrico atendidos en la Unidad de Oncología Infantil de Málaga entre 1980 y 2006” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga, a veinticuatro de mayo de dos mil doce.

Fdo: Dr. Emilio Sánchez-Cantalejo Ramirez



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA**

**D. GONZALO LASTRA SÁNCHEZ**, Doctor en Medicina y Profesor de Pediatría  
en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que presenta D<sup>a</sup> OLGA MARÍA ESCOBOSA SÁNCHEZ titulado “Tendencias y supervivencia de los casos de cáncer pediátrico atendidos en la Unidad de Oncología Infantil de Málaga entre 1980 y 2006” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga, a veinticuatro de mayo de dos mil doce.

Fdo: Dr. Gonzalo Lastra Sánchez



# **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Este trabajo surge de la motivación personal por aprender de los pacientes y el empeño por mejorar la atención que les pueda brindar en el futuro.

Agradezco al Dr. D. Antonio Jurado su dedicación y saber hacer, que han permitido que pueda realizar este trabajo bajo su dirección.

Al Dr. D. Emilio Sánchez-Cantalejo, por sus consejos y disponibilidad.

Al Dr. Gonzalo Lastra, por su apoyo.

Al Profesor D. Antonio Martínez Valverde, maestro de mis maestros.

Al Dr. Tomás Acha, por sus enseñanzas y compañerismo.

A la Dra. Laura García, por su apoyo diario.

Al Dr. Antonio Herrero, por dejar en mí una huella.

A Julia Sánchez-Cantalejo, por su dedicación incansable y laboriosa.

A mis compañeros de Pediatría, médicos adjuntos y residentes, por acompañarme en estos años.

Al personal de la planta y consulta de Oncología y HADO, por dedicar vuestro tiempo a cuidar al que sufre.

A los niños que han padecido una enfermedad maligna, por demostrarme a diario cómo la vida es bella y enseñarme a apreciar cada momento de ella.



Dedico este trabajo especialmente a mi madre, Rosa, por enseñarme a ser lo que soy hoy y dedicarme su vida entera.

A mi padre, Antonio, por su fortaleza y cariño constantes.

A Ricardo, por quererme, apoyarme y ayudarme a descubrir todo lo bueno que tiene la vida.

A mi hermano José Antonio y mi cuñada Gracia, por tenerme siempre presente y quererme tanto.

A mis sobrinas, Gracia y Carmen, por sus sonrisas llenas de vida.

A mi abuela, enseñarme a ser fuerte y alegre.

A mis tíos y primos, por compartir la vida conmigo.

A mis amigos, porque sé que puedo contar con vosotros.

*A mi madre*

## **ABREVIATURAS**

## ABREVIATURAS

AA: Autores

AAP: Academia Americana de Pediatría

ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System

ADN: Ácido desoxirribunucleico

BCCSS: British Childhood Cancer Survivor Study

CCSS: Childhood Cancer Survivor Study

COG: Children's Oncology Group

ET: Esclerosis tuberosa

HR: Hazard Ratio

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC: Intervalo de confianza

ICCC: International Classification of Childhood Cancer

INCR: International Neuroblastoma Response Criteria

INE: Instituto Nacional de Estadística

INSS: International Neuroblastoma Staging System

IRS: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

MEN: Neoplasia endocrina múltiple

M/F: Ratio sexo masculino/sexo femenino

NCI: National Cancer Institute

NF-1: Neurofibromatosis tipo 1

NF-2: Neurofibromatosis tipo 2

NK: Natural Killer

NS: No significativo

NWTSG: National Wilms Tumor Study Group

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONG: Organización no gubernamental

OR: Odds ratio

ORL: Otorrinolaringología

PNET: Tumor neuroectodérmico primitivo

RM: Resonancia magnética

RMS: Rabdomiosarcoma  
RNTI: Registro Nacional de Tumores Infantiles  
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program  
SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas  
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica  
SNC: Sistema nervioso central  
SNS: Sistema nervioso simpático  
SPB: Sarcomas de partes blandas  
TAC: Tomografía axial computarizada  
TCG: Tumores de células germinales  
TNM: Sistema de estadiaje internacional de tumores basado en Tumor, Nodos linfáticos y Metástasis  
IUAC: International Union Against Cancer  
UOHP: Unidad de Onco-Hematología Pediátrica  
VEB: Virus de Epstein-Barr  
VCE: Vivo con enfermedad  
VLE: Vivo libre de enfermedad  
WARG: Síndrome que asocia tumor de Wilms, Aniridia, Retraso mental y anomalías Genitourinarias.

## **INDICE**

<b>INDICE:</b>	<b>Página</b>
<b>I.- INTRODUCCION</b>	<b>17</b>
I.1.- Generalidades del cáncer infantil	18
I.2.- Población a estudio	19
I.3.- Incidencia de cáncer en la infancia	26
I.4.- Evolución anual de la incidencia	32
I.5.- Distribución por edad	36
I.6.- Distribución por sexo	42
I.7.- Factores predisponentes para el desarrollo de cáncer infantil	44
I.8.- Síntomas iniciales y tiempo medio hasta el diagnóstico	48
I.9.- Clasificación de los grupos tumorales	57
I.10.- Estadios tumorales	63
I.11.- Tratamiento del cáncer infantil	76
I.11.1.- Quimioterapia	78
I.11.2.- Radioterapia	82
I.11.3.- Tratamiento quirúrgico	84
I.11.4.- Otros tratamientos	85
I.12.- Mortalidad y supervivencia del cáncer infantil	86
I.13.- Secuelas, recaídas, segundos tumores	95
 <b>II.- OBJETIVOS</b>	 <b>98</b>
 <b>III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	 <b>101</b>
III.1.- Periodo de estudio y población de estudio	102
III.2.- Metodología diagnóstica	103
III.3.- Análisis estadístico	110
 <b>IV.- RESULTADOS</b>	 <b>113</b>
IV.1.- Estudio de la tendencia del número de casos diagnosticados y atendidos en la unidad a lo largo de los 27 años de estudio (1980-2006); para el global de tumores y por subgrupos	114
IV.1.1.- Casos diagnosticados: total y anual, y tendencias	114

IV.1.2.- Número de casos en cada subgrupo de tumores: total y anualmente	116
IV.2.- Estudio de las características de los tumores que presentaron estos pacientes	135
IV.2.1.- Distribución por histologías	135
IV.2.1.1.- Estudio de histologías y edad	137
IV.2.1.2.- Estudio de histologías y sexo	140
IV.2.1.3.- Subtipos histológicos	142
IV.2.2.- Localización del tumor	145
IV.2.3.- Estadíaje tumoral	147
IV.3.- Características socio-demográficas de la población estudiada	152
IV.3.1.- Edad	152
IV.3.2.- Sexo	157
IV.3.3.- Lugar de residencia	159
IV.3.4.- Raza	161
IV.3.5.- Factores predisponentes	166
IV.4.- Descripción de los síntomas iniciales al diagnóstico	168
IV.4.1.- Tipo de síntoma inicial	168
IV.4.2.- Síntomas iniciales por tipo histológico	170
IV.5.- Tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico tumoral	174
IV.5.1.- Tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico	174
IV.5.2.- Tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico por intervalos de tiempo	175
IV.6.- Estudio de la supervivencia	179
IV.6.1.- Supervivencia global del total de tumores	179
IV.6.2.- Supervivencia libre de eventos del total de tumores	180
IV.7.- Estudio de los posibles factores asociados a la supervivencia	181
IV.7.1.- Edad	181
IV.7.2.- Sexo	184
IV.7.3.-Tipo histológico	186
IV.7.4.- Estadío tumoral	190
IV.7.5.- Localización	192



IV.7.6.- Tiempo hasta el diagnóstico	194
IV.7.7.- Raza	197
IV.7.8.- Periodo de tiempo	199
IV.8.- Secuelas, recaídas, segundos tumores	204
V.- DISCUSIÓN	205
V.1.- Estudio de tendencias	206
V.1.1.- Estudio de tendencias en el total de pacientes	206
V.1.2.- Estudio de tendencias en los subgrupos de tumores	208
V.2.- Estudio de las características de los tumores	215
V.2.1.- Distribución por grupos histológicos	215
V.2.1.1.- Estudio de histología y edad	218
V.2.1.2.- Estudio de histología y sexo	221
V.2.1.3.- Subtipos histológicos	222
V.2.2.- Localización del tumor	224
V.2.3.- Estadiaje tumoral	226
V.3.- Características socio-demográficas de la población estudiada	229
V.3.1.- Edad	229
V.3.2.- Sexo	232
V.3.3.- Lugar de residencia	233
V.3.4.- Raza	234
V.3.5.- Factores predisponentes	236
V.4.- Descripción de los síntomas iniciales al diagnóstico	239
V.4.1.- Tipo de síntoma inicial	239
V.4.2.- Síntomas iniciales por tipo histológico	242
V.5.- Tiempo hasta el diagnóstico	245
V.5.1.- Tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico	245
V.5.2.- Tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico por intervalos de tiempo	248
V.6.- Estudio de la supervivencia del total de tumores	250
V.7.- Estudio de los posibles factores asociados a la supervivencia	252
V.7.1.- Edad	252
V.7.2.- Sexo	253

V.7.3.- Tipo histológico	254
V.7.4.- Estadío tumoral	255
V.7.5.- Localización	256
V.7.6.- Tiempo hasta el diagnóstico	257
V.7.7.- Raza	259
V.7.8.- Periodo de tiempo	260
V.8.- Secuelas, recaídas, segundos tumores	262
 VI.- CONCLUSIONES	 264
 VII.- BIBLIOGRAFÍA	 266

## **I.- INTRODUCCIÓN**

## **I.- INTRODUCCIÓN**

### **I.1.- GENERALIDADES DEL CÁNCER INFANTIL**

El cáncer infantil es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de aproximadamente 140 casos por millón de niños menores de 15 años. Sin embargo, es responsable del 10% de las muertes en la infancia, y supone la segunda causa de muerte en mayores de un año y la tercera entre los menores de un año de vida en los países desarrollados (1-4).

La enfermedad tumoral en la infancia tiene unas características particulares que la diferencian de la de los adultos, con un comportamiento clínico, biológico e histopatológico peculiar (1,5):

- Son mucho menos frecuentes que en la edad adulta (suponen el 2% del total de cáncer).

- Clínicamente suelen tener periodos de latencia muy cortos, con un rápido crecimiento y gran invasividad.

- La localización tumoral es diferente a la de los adultos, siendo la leucemia la neoplasia más frecuente (23%), seguida de los tumores de sistema nervioso central (18%), linfomas (13%), neuroblastomas (10%), tumores óseos malignos (8%), sarcomas de partes blandas (7%), tumores renales (6%), tumores de células germinales (3%), retinoblastomas (3%), epiteliales (2%) y hepatocarcinomas (1%). Sin embargo, en los adultos los tumores se localizan con mayor frecuencia en el área ORL, tracto broncopulmonar, tubo digestivo, mama ó piel, entre otros.

- Desde el punto de vista histológico, los tumores típicos de la infancia son los embrionarios y los sarcomas (mesenquimales), mientras que en la edad adulta predominan los carcinomas (epiteliales).

- Las neoplasias infantiles poseen una elevada quimiosensibilidad, derivada del importante recambio celular que en ellas se produce.

## I.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO

La Unidad de Oncología Infantil del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya de Málaga es la Unidad de referencia en este campo para la provincia de Málaga, el campo de Gibraltar y Melilla. Además recibe pacientes del norte de Marruecos, a través de su paso por el Hospital comarcal de Melilla, y puntualmente, de otras provincias andaluzas.

En el conjunto nacional y de la Comunidad Autónoma de Andalucía la población pediátrica descendió desde ser el 25.70% y 28.84% de la población general respectivamente en el año 1981, a representar en 2007 el 14.34% y 16,22% respectivamente (6,7). Ver Tabla I.

	1981	1996	2007
<b>ESPAÑA</b>	37.683.362 hab	39.669.392 hab	45.200.737 hab
	9.685.704 niños	6.361.362 niños	6.480.832 niños
	(25.70%)	(16.03%)	(14.34%)
<b>ANDALUCÍA</b>	6.441.149 hab	7.234.837 hab	8.059.461 hab
	1.857.598 niños	1.401.710 niños	1.307.080 niños
	(28,84%)	(19.37%)	(16.22%)

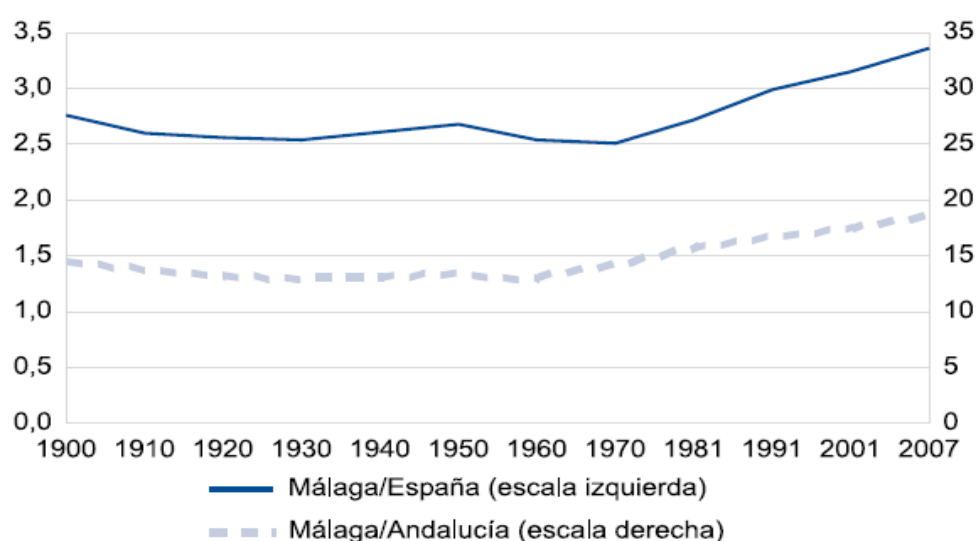
*Tabla I: Población general y pediátrica en España y Andalucía; 1981, 1996, 2007. Fuente INE (6,7).*

En los años que engloba el estudio, la población de la provincia de Málaga (principal área de influencia del Centro Hospitalario) osciló del siguiente modo.

En 1981 (primer año del que se disponen datos del Censo poblacional en el Instituto Nacional de Estadística) se encontraban censados en la provincia 1.025.609 habitantes, siendo la población andaluza en este mismo año de 6.441.149 habitantes y la española de 37.683.362 habitantes. De este modo, la población malagueña representaba el 15.92% de la andaluza y el 2.72% de la española.

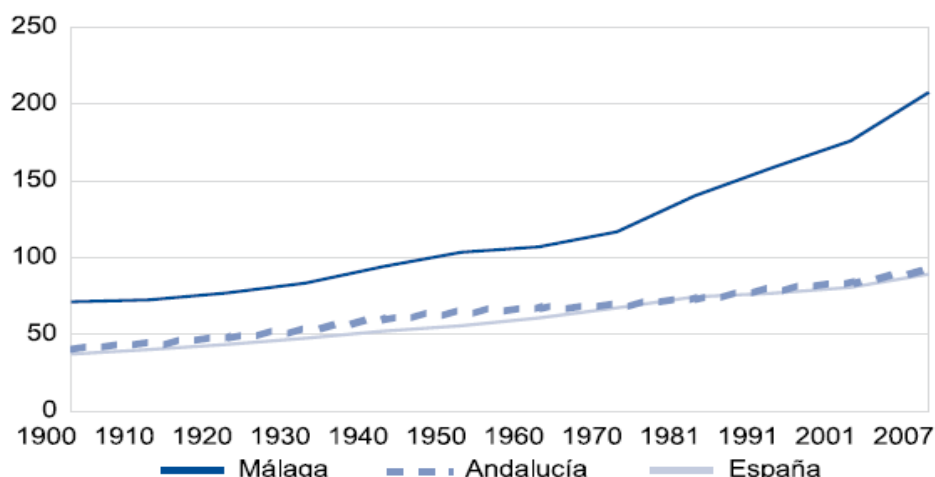
Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 1 de enero de 2007 (fecha final de nuestro estudio) las cifras de empadronados aumentaron hasta 1.517.523 malagueños censados, 8.059.461 andaluces y 45.200.737 españoles. Así, la población malagueña representaba el 18.83% de la andaluza y el 3.35% de la española (6,7).

Este incremento en la población de la provincia malagueña se puede comprobar gráficamente si se compara con la población del resto de Andalucía y España (Figura 1).



*Figura 1: Población de Málaga respecto a España y Andalucía. 1900-2007 (8).*

Además, la densidad de población de la provincia se ha incrementado de forma paulatina, siendo más marcada en las últimas décadas, si se compara con el aumento de densidad de otras zonas (Figura 2).



*Figura 2: Densidad de población de Málaga, Andalucía y España. 1900-2007 (Hab/Km<sup>2</sup>) (8).*

La población pediátrica (menores de 15 años) representa en esta provincia un 16% de la población general de acuerdo con los datos del padrón del año 2007 (7,8), habiendo disminuido de forma marcada desde los años 80, en los que representaba casi el 30% de la población global. Esto demuestra el envejecimiento global que experimenta la población.

Las cifras de menores de 15 años que habitaban en la provincia de Málaga en el periodo de estudio oscilan entre los 295.607 niños del año 1981 y los 242.252 del 2007, según los datos del INE. (6,7) Ver Tabla II.

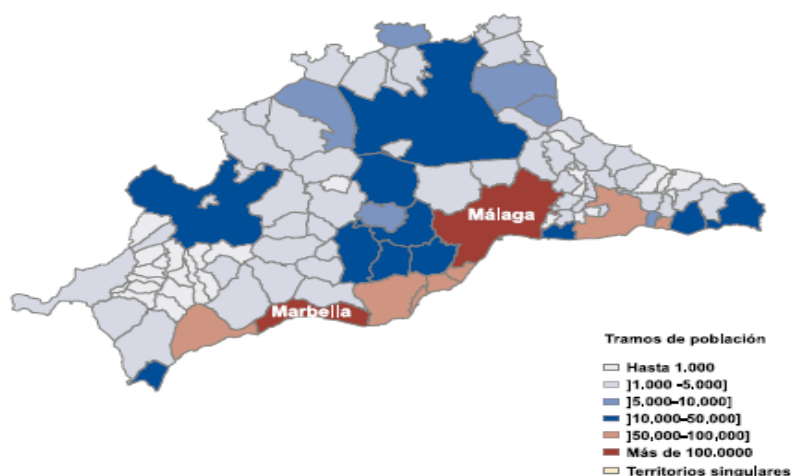
EDAD	MÁLAGA 1981	MÁLAGA 1-1-2007
<b>TOTAL 0-14 a</b>	295.607	242.252
<b>TOTAL POBLACIÓN</b>	1.025.609	1.517.523
<b>% DE NIÑOS</b>	28.82%	15.96%

*Tabla II: Población infantil y total en los años 1981 y 2007 (6,7).*

Los municipios más poblados de la provincia malagueña en el 2007 eran Málaga capital (561.250 habitantes, 37% del total) y Marbella (126.422 habitantes; 8.3%), seguidas por ciudades de costa como Vélez-Málaga, Fuengirola, Mijas, Estepona, Torremolinos, Benalmádena, Antequera y Ronda (8) (Tabla III).

Municipio	Nº habitantes	% total Málaga
Málaga	561.250	37.0
Marbella	126.422	8.3
Vélez-Málaga	69.604	4.6
Fuengirola	65.421	4.3
Mijas	64.288	4.2
Estepona	60.328	4.0
Torremolinos	60.010	4.0
Benalmádena	52.217	3.4
Antequera	44.547	2.9
Ronda	36.122	2.4
<b>Total más poblados</b>	<b>1.140.209</b>	<b>75.1</b>

Tabla III: Municipios más poblados de Málaga provincia en 2007 (8).



Fuente: INE (padrón).

Figura 3: Población de los municipios de la provincia de Málaga en 2007(8).



En la Figura 3 se puede observar cómo la población de la provincia de Málaga se concentra en los municipios de Málaga y Marbella principalmente (con más de 100.000 habitantes) y seguido de los municipios de costa (entre 50.000 y 100.000).

En esta misma fecha (2007), según los datos del INE, la población de la Ciudad Autónoma de Melilla era de 69.440 habitantes, siendo el 22.28% de ellos menores de 15 años (15.471 niños). En el año 1981 la cifra de habitantes en esta misma zona era de 53.593, con un 28.76% de niños (15.416 menores de 15 años) **(6,7,9)**. En este caso el descenso relativo de la población infantil en los 27 años ha sido menos pronunciado que en la provincia de Málaga.

Los municipios del Campo de Gibraltar, para los que nuestro centro es referencia desde el punto de vista sanitario, están constituidos como mancomunidad de municipios desde el año 1985 y la integran Algeciras, La Línea de la Concepción, San Roque, Los Barrios, Tarifa, Jimena de la Frontera y Castellar de la Frontera (Figura 4).

En esta zona, la población se concentra principalmente en las localidades situadas en el arco que forma la Bahía de Algeciras (Algeciras, Los Barrios, San Roque y La Línea de la Concepción) lo que contrasta con el resto de la comarca, en el que existen zonas muy despobladas, especialmente en los municipios de interior inmersos en el Parque Natural de los Alcornocales.



*Figura 4: Mancomunidad de municipios del Campo de Gibraltar.*

La población de los municipios gaditanos previamente mencionados en el año 1981 era de 199.063 habitantes, desconocemos la cifra de niños en esta fecha por no disponer de los datos en la página oficial del INE (6).

Si extrapolamos el porcentaje de menores de 15 años de España (25.70%), Andalucía (el 28.84%) y la provincia de Cádiz en estas mismas fechas (31.74%) al que correspondería a la población del Campo de Gibraltar, la cifra podría estar en torno a los 57.300 menores (aproximadamente el 28.8% de la población total de la zona).

Podemos conocer que en 1996 los menores de 15 años representaban el 20.3% de la población general de esta región (45.728 niños, respecto a 225.255 habitantes) y en 2007 de 257.307 habitantes (con 43.851 niños: 17.04%) (7).

No disponemos de datos relativos a la población global y pediátrica del norte de Marruecos en el periodo de estudio, que permitan conocer el porcentaje de ellos que pudieron ser atendidos en nuestro Centro.

Podemos estimar (dejando a un lado la población del norte de Marruecos) que la Unidad de Oncología infantil tenía en el periodo estudiado una población pediátrica de referencia que osciló en torno a los 300.000 niños anuales entre 1981 y enero de 2007 (Tabla IV).

	1981	1996	2007
<b>Málaga</b>	295.607	236.614	242.252
<b>Melilla</b>	15.416	14.399	15.471
<b>C. Gibraltar</b>	57.300*	45.728	43.851
<b>TOTAL</b>	368.323*	296.741	301.574

(\*): *Cifras estimadas*

*Tabla IV: Población pediátrica del área de referencia del estudio entre 1981 y 2007.*

### 1.3.- INCIDENCIA DE CÁNCER EN LA INFANCIA

El cáncer infantil es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual que oscila en torno a los 140 casos por millón de niños menores de 15 años. Supone un 2% del total de cáncer.

Existe variación geográfica en la epidemiología del cáncer infantil, de tal modo que encontramos distintas tasas de incidencia en los diferentes países o regiones geográficas estudiadas. Así, Stiller en 2004 (*10*) expone los datos del International Agency for Research on Cancer (IARC) entre los años 1980 y 1994, la incidencia varía entre 70 y 160 casos por millón de habitante menor de 15 años de edad. Comprueban que la incidencia de cáncer es mayor entre los niños de raza blanca de Europa, América y Oceanía, y presentan cifras tan dispares según regiones como 150 casos por millón de menores de 15 años entre los blancos de Estados Unidos, y los 77.3 casos por millón en la India. Entre los niños de raza negra de E.E.U.U. la incidencia es de 117.9/millón y entre los niños de Zimbawe (África): 111.6/millón.

Los datos recogidos por los registros de Europa y Estados Unidos de base poblacional, y publicados por el IARC en 2010 (*4*) arrojan cifras que oscilan entre los 160.6 casos/millón de menores de 15 años entre los hispanos de Los Ángeles (USA), a los 122.1 de Inglaterra y Gales (Tabla V).

REGISTRO	TASA DE INCIDENCIA (casos/millón de niños < 15 años)
USA, Los Ángeles, hispanos	160.6
Nueva Zelanda, no maoríes	159.4
Dinamarca	158.7
Suecia	154.3
Finlandia	153.5
Noruega	151.9
USA, SEER, blancos	150.3
Canadá	149.2
USA, Nueva York, blancos	148.7
Italia	143.4
Australia	142.4
España	141.3
Costa Rica	136.3
Francia	134.8
Holanda	135.2
Japón, Osaka	133.4
Israel, judíos	132.8
Alemania	132.6
Hong Kong	132.1
Eslovaquia	129.2
República Checa	125.4
Escocia	124.9
Inglaterra y Gales	122.1

Tabla V: Tasa de incidencia anual de cáncer infantil en diferentes registros (4).

Existen publicaciones en las que se estudia la incidencia de tumores entre la población infantil de determinados grupos étnicos. Un ejemplo es la publicación de McKinney et al (11) analizan la incidencia de cáncer infantil entre la población sudasiática residente en la región de Bradford (Reino Unido) entre 1974 y 1997, que representaba el 25 % del total de pacientes con cáncer infantil en esta zona. Encuentran un ligero incremento de la incidencia global, aunque no estadísticamente significativa, en esta población (149 casos/10<sup>6</sup> habitantes sudasiáticos, frente a 120 casos/10<sup>6</sup> hab entre los no sudasiáticos;  $p=0.14$ ), siendo más marcada en el caso de la leucemia mieloide aguda (51/10<sup>6</sup> en sudasiáticos y 35/10<sup>6</sup> en el resto;  $p=0.12$ ) y el linfoma (tanto Hodgkin como no Hodgkin) (26 casos/10<sup>6</sup> en sudasiáticos y 15 casos/10<sup>6</sup> en el resto;

p=0.10). Comprueban que la incidencia de tumores del sistema nervioso central es menor en este grupo étnico (astrocitomas: 6 casos/10<sup>6</sup> en sudasiáticos y 13 casos/10<sup>6</sup> en el resto; p=0.17).

Otro grupo étnico estudiado son los nativos de Alaska, comparados con la población general de Estados Unidos, realizado por Lainer et al (**12**) entre 1969 y 1996. Así encuentran una incidencia global similar entre las dos poblaciones comparadas, aunque en determinados grupos histológicos la incidencia llega a ser muy superior, tal es el caso del carcinoma hepatocelular (Odds Ratio: 43.8), y que relacionan con la ausencia de cobertura vacunal para el VHB previa a 1982 en esta población. El retinoblastoma tiene una frecuencia de presentación muy elevada en la población nativa de Alaska, en comparación con el resto de los niños estadounidenses (OR: 2.8). Sin embargo, hay otros tumores menos frecuentes en este grupo étnico, como neuroblastoma (OR: 0.1) o los linfomas (OR: 0.5).

En Australia, los datos aportados por el Australian Pediatric Cancer Registry entre los años 1982 y 1991 hablan de una incidencia bruta anual de 138 casos/millón de menores de 15 años (**13**). Comparan su incidencia con la presentada en Reino Unido en la misma época y comprueban que la incidencia de leucemia linfoblástica, astrocitoma y melanoma es significativamente mayor que en este país. Posteriormente, y con datos más recientes, Baade et al (**14**) publican una incidencia anual estandarizada por la edad en Australia de 157 casos/millón entre 1997 y 2006.

Los datos de incidencia de cáncer infantil en los países en vías de desarrollo son más difíciles de obtener, ya que la cobertura del registro es marcadamente inferior al de los países desarrollados. Se estima que el 80% de los niños diagnosticados anualmente de cáncer en el mundo pertenecen a países en vías de desarrollo. El estudio publicado en 2009 por Arora et al (**15**) recoge datos de incidencia, supervivencia y mortalidad en la India. La incidencia anual oscila entre 38 y 124 casos/millón de niños, siendo menor en las zonas rurales que en las urbanas. Los AA explican que se deben realizar más estudios que establezcan la existencia de factores ambientales que determinen una menor incidencia de cáncer entre la población rural, o si esto se deriva de que en estas zonas exista una menor cobertura del registro.

En Europa se realizó otro estudio epidemiológico denominado ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System), que recoge los datos de registros de las diferentes regiones europeas entre los años 1988 y 1997, publicadas en 2006 por Stiller et al (**16**), en la que establecen como incidencia global en Europa 138.5 casos por millón de niños menores de 15 años. Al mismo tiempo, observan diferencias en la distribución de las incidencias por regiones, así en las Islas Británicas, la incidencia era de 131.1/millón, en la zona norte de 160.1/millón, en la zona este de 140.9/millón, en la zona oeste 135.9/millón y en la región del sur de 148.5/millón. Los AA del trabajo explican que estas diferencias tan marcadas pueden estar influenciadas por el diferente método de recogida de datos empleado en las diferentes regiones.

En la región italiana del Piamonte existe un registro de tumores infantiles, en actividad desde 1967, y en su publicación de 1999 (**17**) ponen de manifiesto que la incidencia global de tumores infantiles en esta región es similar a la que presentan los niños de raza blanca del mundo occidental.

En el caso de España, desde 1980 existe el Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RNTI-SEHOP), que centraliza la información de los tumores infantiles diagnosticados y tratados en 41 hospitales vinculados a la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas).

En el territorio español solamente las Comunidades Autónomas de Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco disponen de un registro de base poblacional. En el informe anual del RNTI-SEHOP de 2008, que recoge pacientes diagnosticados entre 1980 y 2007, con los datos de registro poblacional, la incidencia global de cáncer infantil es de 140.9/millón de niños menor de 15 años (**18**).

Entre 1983 y 2002 la incidencia de cáncer infantil en España fue de 146.84 casos/millón de niños, según el estudio de incidencia en las provincias españolas que disponen de un registro poblacional (11 en total), Peris-Bonet et al (**19**) y que recogería aproximadamente a un tercio de la población infantil española. Los datos son comparables a los disponibles en el resto de Europa.

Existen numerosas publicaciones de estudios llevados a cabo en algunas comunidades autónomas españolas, como es el caso de Cantabria en 2003 (20), que analiza la incidencia presentada entre los años 1995 y 2000, encontrando una incidencia anual de 198.1 casos por millón de menores de 15 años; el registro de Navarra-Zaragoza entre 1973 y 1987, con una incidencia 154.5 casos/millón (21), ó el del País Vasco entre 1986 y 1988, con incidencia de 143.5/millón (22).

La incidencia de tumores en cada grupo histológico ha sido recogida por diferentes AA (4,10,14,18,23-32), así podemos comparar la incidencia anual de casos en los diferentes registros de pacientes publicados. Ver la Tabla comparativa número VI.

	USA, SEER (1980-1994) (10)	Australia (1997-2006) (14)	ACCIS Europa (1988-1997) (4, 23-32)	RNTI (1980-2007) (18)
<b>Leucemias</b>	46.9/millón	53.1/m	44.0/m	42.8/m
<b>Linfomas</b>	15.1/m	15.4/m	15.2/m	18.1/m
<b>T. del SNC</b>	31.8/m	35.7/m	29.9/m	32.5/m
<b>T. del SNS</b>	12.8/m	9.6/m	11.2/m	13.9/m
<b>Retinoblastomas</b>	4.9/m	3.9/m	4.1/m	4.4/m
<b>Tumores renales</b>	10.0/m	8.5/m	8.8/m	7.8/m
<b>T. hepáticos</b>	2.3/m	2.6/m	1.5/m	1.5/m
<b>T. óseos</b>	6.0/m	6.5/m	5.5/m	8.8/m
<b>SPB</b>	10.0/m	8.4/m	9.1/m	9.6/m
<b>T.C. germinales</b>	4.1/m	6.4/m	4.5/m	4.0/m
<b>T. epiteliales</b>	1.6/m	7.1/m	4.1/m	3.5/m
<b>Otros</b>	4.9/m	0.4/m	0.6/m	0.3/m

*Tabla VI: Incidencia anual de casos por millón de niños menores de 15 años en varias publicaciones de referencia.*

Los pacientes registrados en el Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas (RNTI-SEHOP) en el periodo 1980-2007 se distribuyen del siguiente modo, de acuerdo con los grupos histológicos del ICC-3 (Figuras 5 y 6) (18).



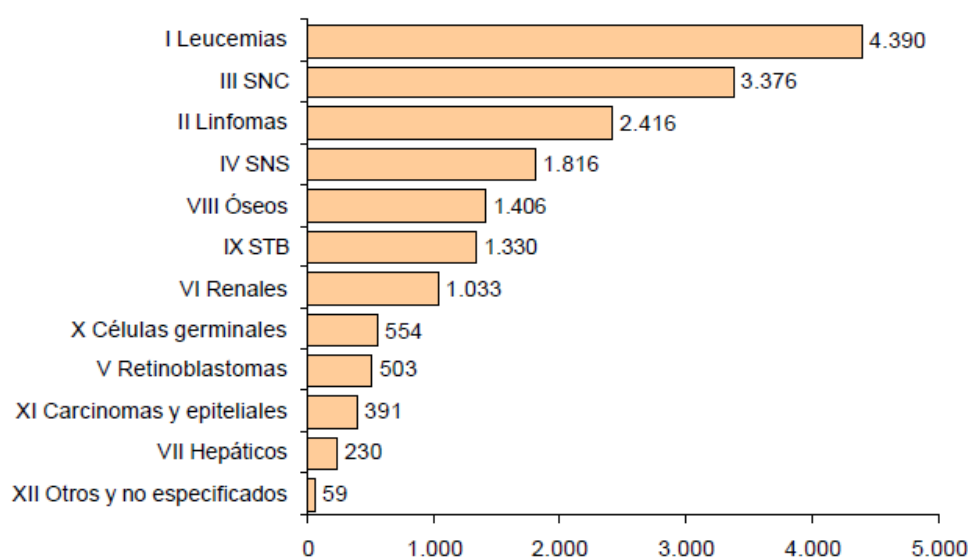


Figura 5: Casos registrados por grupos ICCC-3 entre 1980-2007 (18).

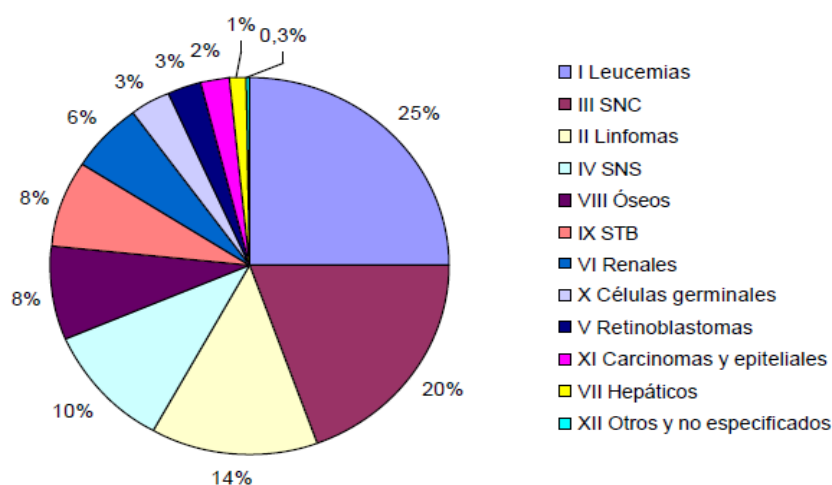


Figura 6: Distribución relativa de casos registrados por grupos ICCC-3 entre 1980-2007 (18).

Comprobamos que la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica es la leucemia (25% de los pacientes registrados). Entre los tumores sólidos los que mayor frecuencia presentan son los tumores de sistema nervioso central (20%), seguidos de los linfomas (14%), neuroblastomas (10%), tumores óseos (8%) y sarcomas de partes blandas (8%). Con menor frecuencia se presentan los tumores renales (6%), los tumores de células germinales (3%), retinoblastomas (3%) y otros.

## I.4.- EVOLUCIÓN ANUAL DE LA INCIDENCIA

El proyecto europeo ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) recoge información de 62 registros de base poblacional de 19 países europeos entre los años 1970 y 2001.

De acuerdo con las publicaciones de sus resultados en 2004 y 2006 (33-35) la incidencia de cáncer infantil en Europa se habría incrementado desde 118/millón de niños en la década de los 1970, hasta 139/millón en la década de 1990, pasando por 124/millón en los años 1980. Esto supone un incremento global en este periodo de un 1% ( $p < 0.0001$ ), siendo este incremento entre los 1970 y 1980 del 0.8% ( $p < 0.0001$ ) y del 1.3% entre 1980 y 1990 ( $p < 0.0001$ ).

Las tasas de incidencia global se han incrementado en todas las edades a lo largo de los años estudiados por Steliarova-Foucher et al (35). Las diferencias apreciadas entre la primera y última década son significativas para todas las edades, siendo mayor en las edades más extremas (Figura 7).

Los AA argumentan que este incremento en la incidencia pudiera estar influenciado por los avances en los métodos diagnósticos de cáncer infantil y en menor medida por la mejora en el registro que se realiza de los pacientes.

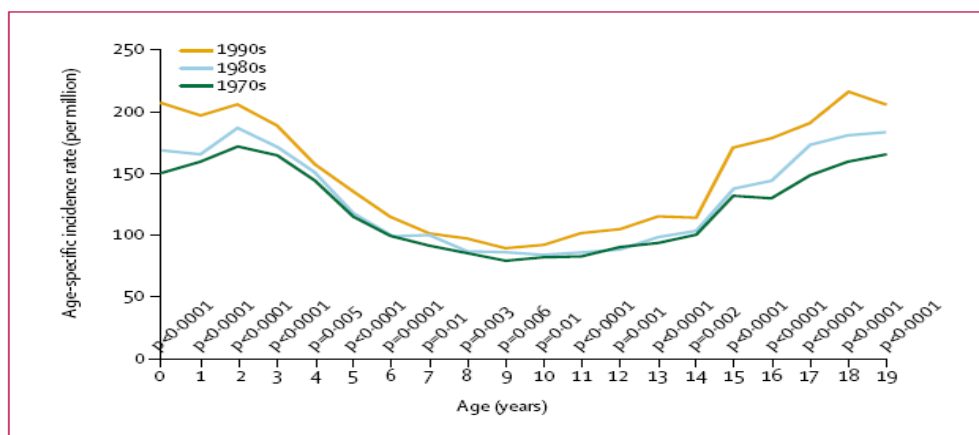


Figura 7: Tasas de incidencia de cáncer en niños y adolescentes en Europa, comparando las décadas de 1970, 80 y 90 (35).

Kaatsch en 2010 (4) pone de manifiesto cómo este incremento de incidencia en Europa se produjo tanto a nivel global como en las distintas zonas geográficas, grupos etarios, sexo y grupos histológicos. Los resultados se resumen en la Tabla VII.

Así, comprobamos que este incremento ha sido mayor en la zona del este de Europa (1.4%), en las niñas (1.4%) y el grupo de menores de 1 año (2.1%). Este incremento se puso de manifiesto en la mayoría de grupos histológicos, siendo más marcado en los sarcomas de partes blandas (1.8%). No se han producido grandes cambios en la incidencia de los tumores óseos, hepáticos ó retinoblastoma (34).

		Porcentaje acumulado de cambio anual	Significación estadística
<b><i>Total</i></b>		1.1%	P < 0.001
<b><i>Región</i></b>	Islas Británicas	1.1%	P < 0.001
	Este	1.4%	P < 0.001
	Norte	1.0%	P < 0.001
	Sur	1.2%	P < 0.001
	Oeste	1.1%	P < 0.001
<b><i>Sexo</i></b>	Niños	0.9%	P < 0.001
	Niñas	1.4%	P < 0.001
<b><i>Grupos de edad</i></b>	< 1 año	2.1%	P < 0.001
	1-4 años	1.1%	P < 0.001
	5-9 años	0.8%	P < 0.001
	10-14 años	1.3%	P < 0.001
<b><i>Grupos ICCC</i></b>	I (leucemias)	0.6%	P < 0.001
	II (linfomas)	0.9%	P < 0.001
	III (SNC)	1.7%	P < 0.001
	IV (SNS)	1.7%	P < 0.001
	V (retinoblastoma)	0.5%	NS
	VI (renales)	0.8%	P < 0.01
	VII (hepáticos)	0.8%	NS
	VIII (óseos)	-0.3%	NS
	IX (partes blandas)	1.8%	P < 0.001
	X (cél. germinales)	1.6%	P < 0.001
	XI (epiteliales)	1.3%	P < 0.01
	XII (otros)	1.1%	NS

Tabla VII: Porcentaje acumulado de cambio anual de incidencia y significación estadística, total y por regiones, sexo, grupos de edad y grupos ICCC (4).

El National Cancer Institute norteamericano (NCI) puso en marcha en los años 1970 el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Los datos publicados en su informe de 1999 (36), en los que se recogen los datos de pacientes registrados entre 1975 y 1995, muestran que no encontraron grandes cambios en la incidencia de los principales tumores pediátricos en este periodo. Sin embargo, ponen de manifiesto la existencia de ligeros incrementos temporales en determinados subtipos, como los tumores cerebrales entre 1983 y 1986 ó la leucemia entre 1983 y 84. Los AA hacen mención a que las modificaciones en la incidencia a lo largo de un periodo prolongado de tiempo pueden estar influenciadas, entre otros factores, por la aparición de nuevas técnicas diagnósticas (como la RM) ó la mejora en el diagnóstico ecográfico prenatal, así como en la introducción de cambios en las clasificaciones histológicas de los tumores infantiles.

En el caso de España, disponemos de los datos de 11 registros de base poblacional, publicados en 2010 (19). En este trabajo se comprueba la tendencia de incremento de la incidencia anual de cáncer infantil, tal y como sucede en Europa. Este aumento se produjo principalmente y de forma significativa antes de los años 1990, pudiéndose comprobar cómo a partir de estos años ese incremento en la tendencia no es significativo.

Los estudios de datos de tendencia en la incidencia del cáncer infantil deben interpretarse con cautela, ya que pueden intervenir varios factores en la interpretación de los mismos. Peris-Bonet et al (19) exponen cómo las fluctuaciones de la incidencia debidas al azar pueden ser malinterpretadas como falsas tendencias. Igualmente, deben ser tenidas en cuenta las variaciones en los criterios de registro (por ejemplo, la inclusión de tumores no malignos de SNC), los criterios de clasificación y codificación, ó los métodos diagnósticos, entre otros.

Estos mismos argumentos, junto el papel que pueda tener la disminución de la mortalidad infantil en la mayor detección de cáncer entre estos niños, son los que exponen Baade et al (14) al comprobar cómo la incidencia notificada en el Australian Pediatric Cancer Registry experimentó un incremento en torno a los años 80-90, tendiendo a estabilizarse posteriormente.

La proporción entre los grupos tumorales no parece variar a lo largo de los años ni entre los diferentes estudios. Linet et al (36) no demuestran cambios significativos en la incidencia a lo largo de 20 años (1975-1995) entre los diferentes subgrupos tumorales en Estados Unidos, a pesar de que pueden existir fluctuaciones a lo largo del tiempo. En sus resultados argumentan que estos incrementos (detectados en la población norteamericana en los años ochenta) pudieran explicarse por los cambios en los métodos de diagnóstico y de registro de los mismos. Así, se explicaría el incremento en la incidencia de tumores de SNC asociado a la introducción de los modernos métodos diagnósticos de imagen como el TAC y la RM en los años 80.

## **I.5.- DISTRIBUCIÓN POR EDAD**

La distribución relativa de los distintos tipos de tumores es diferente en cada grupo de edad. Así, en los menores de 1 año predominan los neuroblastomas (37%) y las leucemias (19%).

En el grupo etario entre 1 y 4 años son más frecuentes las leucemias (36%), seguidas de los tumores de SNC (18%) y neuroblastomas (11%).

Entre 5 y 9 años, leucemias (30%), tumores de SNC (30%) y linfomas (16%).

Entre 10 y 14 años leucemias, tumores de SNC y linfomas tiene una frecuencia similar (total 66%) y aumentan los tumores óseos (14%) (3).

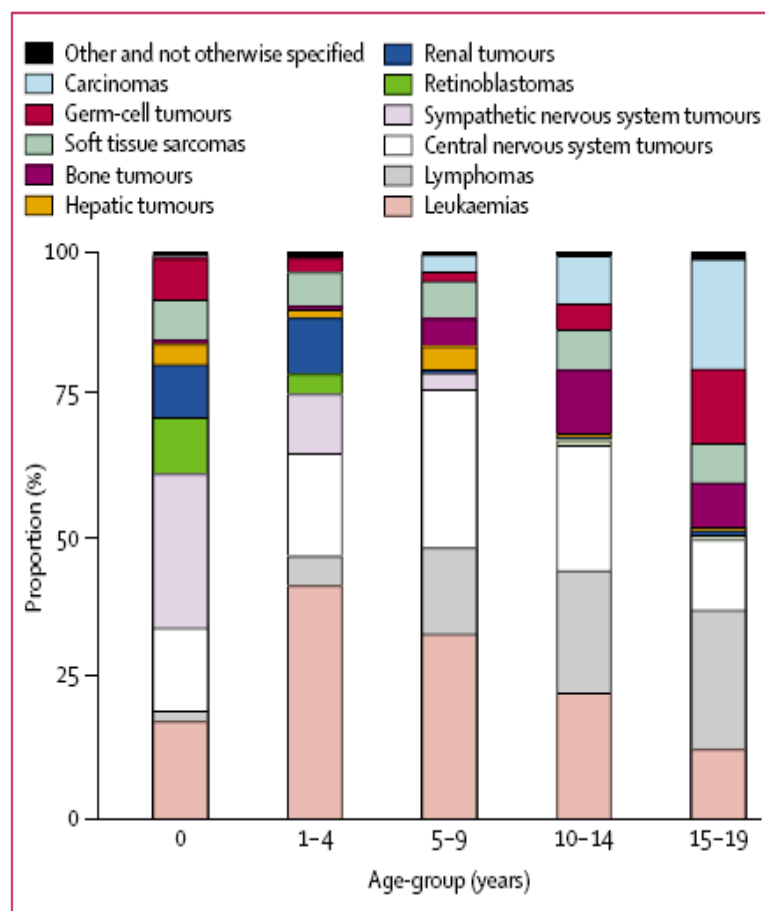
La Figura 8 muestra la proporción de los diferentes tipos tumorales de acuerdo con la clasificación internacional ICC-3 para los 5 grupos de edad, según los datos del proyecto ACCIS publicados en 2004 (35).

La distribución relativa de los grupos es similar entre las diferentes publicaciones consultadas. En este caso se comprueba de forma gráfica cómo en los lactantes el tumor más frecuente es el neuroblastoma (28%).

En el grupo de 1 a 4 años las leucemias (41%) y los tumores de SNC (28%) representan la mayoría de las neoplasias.

Después de los 10 años, los tumores embrionarios, como el retinoblastoma, neuroblastoma y hepatoblastoma son muy poco frecuentes, mientras que predominan otros tipos histológicos, como linfomas, carcinomas, tumores de células germinales y tumores óseos.

En los adolescentes los linfomas y carcinomas representan el 25 y 20% del total, respectivamente.



*Figura 8: Distribución relativa de los tipos histológicos en los diferentes grupos de edad (35).*

En España la incidencia de neoplasias infantiles entre los años 1983 y 2002 varía en función de la edad de los pacientes, así en los lactantes, menores de un año, la incidencia fue de 247.29 casos/millón de niños, entre 1 y 4 años de 201.71 casos/millón, entre 5 y 9 años de 119.47/millón y entre 10 y 14 años en 122.96 casos/millón de niños (20).

En el periodo 1980-2007 en España se registraron en el RNTI un total de 16.776 casos, de los que el 11.1% (1.862) eran menores de 1 año, 35.9% (6.023) entre 1 y 4 años, 28.5% (4.780) entre 5 y 9 años y 24.5% (4.111) mayores de 10 años (18). Ver Tabla VIII.

Grupos de edad	Varones	Mujeres	Total
<b>0 años</b>	1.034	828	1.862
<b>1-4 años</b>	3.393	2.630	6.023
<b>5-9 años</b>	2.876	1.904	4.780
<b>10-14 años</b>	2.324	1.787	4.111
<b>Total</b>	<b>9.627</b>	<b>7.149</b>	<b>16.776</b>
<b>(%)</b>	<b>(57.4%)</b>	<b>(42.6%)</b>	<b>(100.0%)</b>

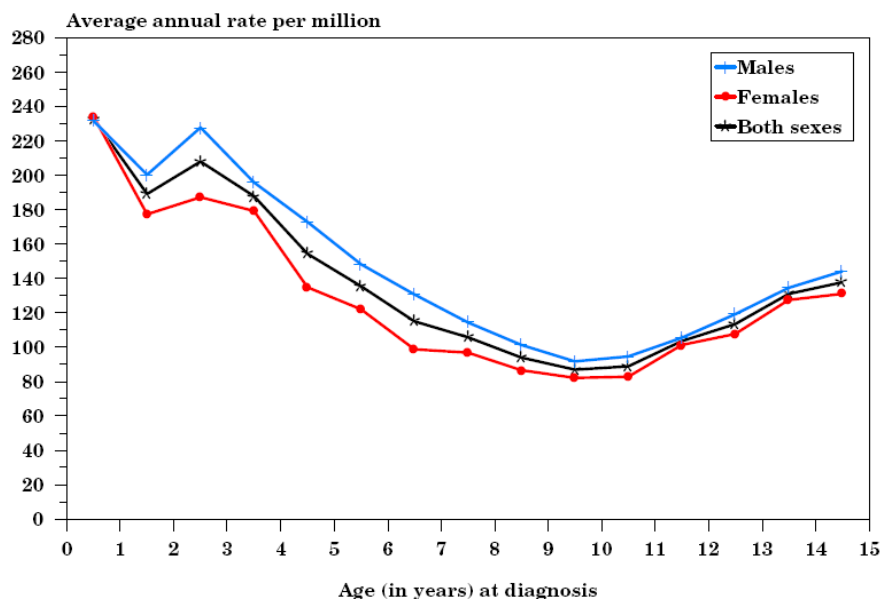
*Tabla VIII: Distribución de los casos registrados en RNTI por grupos de edad y sexo, periodo 1980-2007 (18).*

Los datos del NCI-SEER de incidencia anual ajustada por edad en los diferentes grupos de edad entre los años 2003 y 2007 (37), son los siguientes:

- Menores de 1 año: 238.6 casos nuevos anuales/millón
- Entre 1 y 4 años: 208.2 casos/millón
- Entre 5 y 9 años: 114.4 casos/millón
- Entre 10 y 14 años: 132.6 casos/millón

La Figura 9 expone de forma gráfica cómo la incidencia de cáncer infantil es mayor en las edades precoces (de 0 a 4 años), descendiendo posteriormente con la edad, y volviendo a experimentar un ascenso moderado de incidencia a partir de los 10-11 años.





*Figura 9: Incidencia de cáncer en las diferentes edades, global y por sexos. SEER. 1976-84 y 1986-94 combinadas (38).*

El grupo de los lactantes merece una mención especial, debido a que es el grupo de edad en el que la incidencia de cáncer es de forma evidente mayor que en el resto.

Las neoplasias del primer año de vida representan el 10% de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. La incidencia anual en Estados Unidos es de 233 casos por millón de lactantes, lo que supone un 12% más que la siguiente mayor incidencia (a los 2 años).

La distribución es similar entre ambos sexos (232 casos/millón de lactantes varones y 234 casos/millón de lactantes mujeres).

El tumor más frecuente es el neuroblastoma, con una incidencia anual de 64.6 casos por millón de lactantes; seguido de las leucemias, con 40.5 casos por millón y los tumores de SNC, con 29.7 casos por millón (Figura 10).

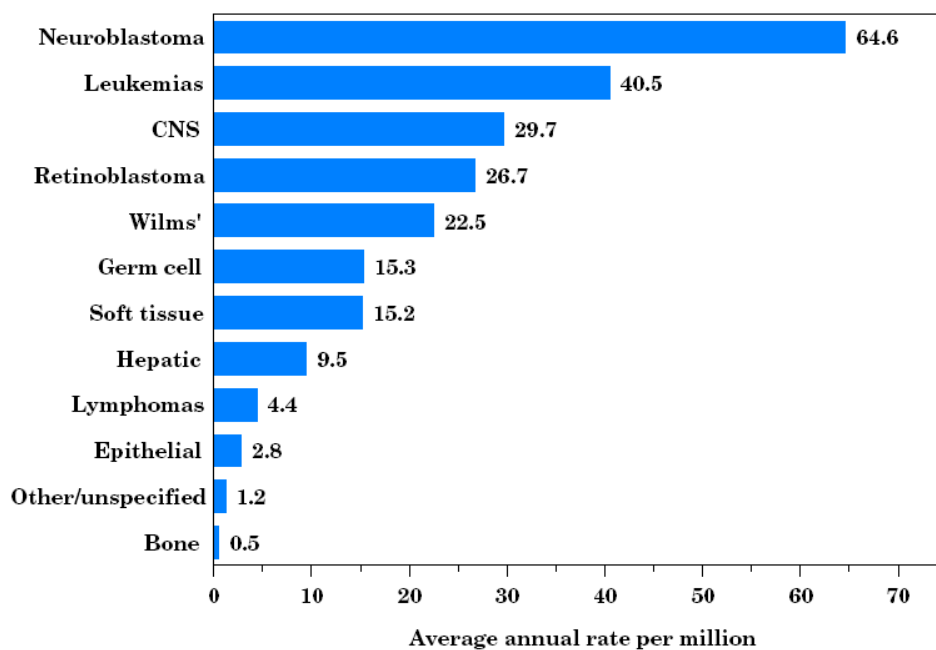


Figura 10: Incidencia anual de neoplasias en lactantes, por millón. SEER (38).

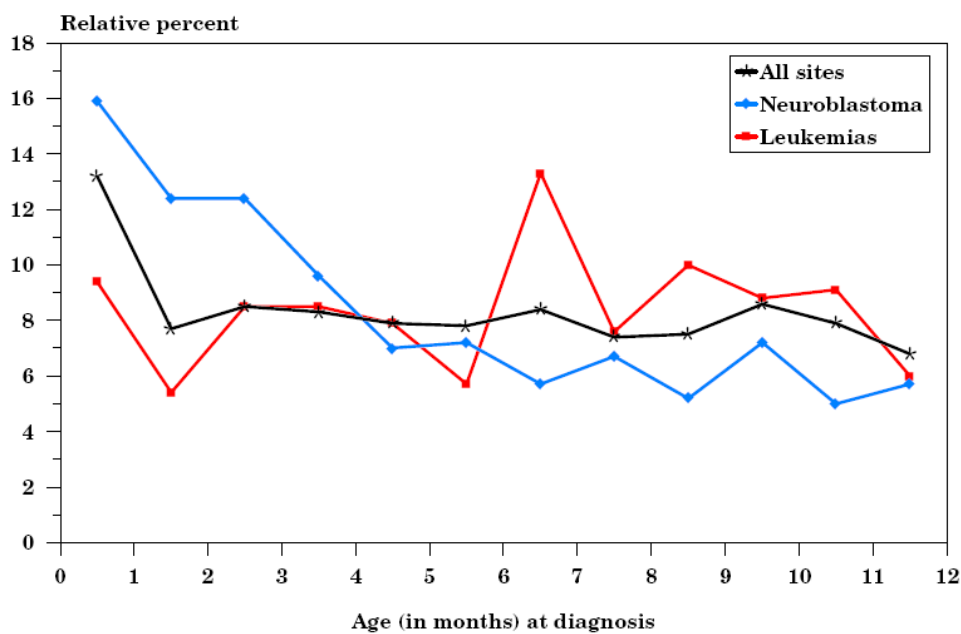


Figura 11: Incidencia mensual de tumores en el primer año de vida, global, neuroblastoma y leucemias (38).

Es posible conocer cómo se distribuyen las principales neoplasias de los lactantes a lo largo de los primeros meses de vida (Figura 11). De este modo comprobamos que el 13% de las neoplasias de los lactantes se diagnostican en el primer mes de vida.

Aproximadamente la mitad de los neuroblastomas se diagnostican en los primeros 4 meses de vida, siendo el 16% en el primer mes. De hecho, mucho de estos tumores se diagnostican intraútero gracias a los avances en los métodos de detección por imagen prenatales.

Sin embargo, la leucemia muestra una distribución algo diferente al neuroblastoma, de tal modo que es más evidente a partir del 7º mes de vida. Además, en los primeros meses tras el nacimiento se pueden diagnosticar la mayoría de los tumores de células germinales de los lactantes (56%) (38).

## I.6.- DISTRIBUCIÓN POR SEXO

En general los tumores pediátricos son más frecuentes en el sexo masculino (razón: 1.2/1) (**19**).

En el trabajo de Stiller (**16**) la ratio por sexos oscilaba entre 1.19/1 (M/F) en el Sur y Oeste de Europa y 1.13/1 para la zona Este, sin embargo existía un ligero predominio femenino en la zona norte (ratio: 0.97/1).

Esta incidencia mayor en el sexo masculino es más evidente en el grupo de edad entre 5 y 9 años (M/F: 1.27) y menor en los lactantes (M/F: 1.04) (**16**).

En el periodo 1980-2007, los casos registrados en el RNTI español (**18**) se distribuyeron del siguiente modo (Tabla IX):

- En menores de 1 años la ratio niños/niñas era de 1.25/1
- En el grupo entre 1 y 4 años: 1.29/1
- Entre 5 y 9 años: 1.51/1
- Entre 10 y 14 años: 1.30/1

Siendo, al igual que en Europa, mayor la incidencia en varones en el grupo de edad entre 5 y 9 años, y apreciándose menor diferencia en el grupo de los lactantes.

De manera global, la distribución entre los sexos para el conjunto de los niños registrados es de 1.34/1 a favor de los varones (Tabla VIII).

Cada grupo de neoplasias presenta una distribución por sexos particular. Los datos recogidos de los niños diagnosticados en USA entre 1992 y 2006 muestran cómo la distribución por sexos es variable entre los diferentes grupos histológicos. Ver Tabla IX (**39**).

Grupo histológico	Ratio M/F
<b>(Ia) LLA</b>	1.2
<b>(Ib) LMA</b>	1.1
<b>(IIa) EH</b>	1.3
<b>(IIb,c,e) LNH</b>	2.1
<b>(III) Tumores del SNC</b>	1.2
<b>(IVa) Neuroblastoma</b>	1.1
<b>(V) Retinoblastomas</b>	1.1
<b>(VIa) T. Wilms</b>	0.8
<b>(VIIa) Hepatoblastoma</b>	1.4
<b>(VIII) Tumores óseos</b>	1.1
<b>(VIIIa) Osteosarcoma</b>	0.9
<b>(VIIIc) S. Ewing</b>	1.4
<b>(IXa) RMS</b>	1.3
<b>(IXb,c,d,e) No-RMS</b>	1.1
<b>(X) TC.germinales</b>	0.9
<b>(XIb) Ca. tiroides</b>	0.3
<b>(XIId) Melanoma maligno</b>	0.7

*Tabla IX: Ratio niños/niñas en los principales tipos histológicos en menores de 15 años entre 1992 y 2006 en USA (39).*

Sin embargo, encontramos mayor incidencia de determinados tumores entre las niñas, como los tumores renales, el carcinoma de tiroides ó el melanoma (34,39). Mientras que los que se presentan con mayor frecuencia entre los varones son los linfomas no Hodgkin, hepatoblastomas y sarcomas de Ewing.

## **I.7.- FACTORES PREDISPONENTES PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER INFANTIL**

El crecimiento clonal e incontrolado de la célula tumoral se produce por un acúmulo progresivo de mutaciones en el ADN celular. La mayoría de estas mutaciones son adquiridas a nivel somático, debidas a factores carcinogénicos (químicos, radiaciones, virus, hormonas, etc), y en un escaso porcentaje de casos estas mutaciones son heredadas.

Existen una serie de factores que se han demostrado estar estrechamente relacionados con la predisposición al desarrollo de determinados tumores, como las radiaciones ionizantes y las leucemias ó los tumores de sistema nervioso central, los agentes alquilantes y las leucemias mieloides agudas, ó determinados síndromes genéticos como la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y los tumores de sistema nervioso central, entre otros.

Entre un 5 y 10% de los pacientes con tumores de SNC presentan un síndrome hereditario que les predispone al desarrollo de la enfermedad tumoral; tienen un patrón de herencia autosómica dominante y los pacientes afectados de estos síndromes deben ser sometidos a un seguimiento estrecho para el diagnóstico precoz de las neoplasias. La NF-1 predispone al desarrollo de neurofibromas y astrocitomas de localización preferente en las vías ópticas, aunque también pueden aparecer en troncoencéfalo, hemisferios y cerebelo. Generalmente son gliomas de bajo grado, aunque existe el riesgo de a transformación maligna (**40,41**).

Las radiaciones ionizantes intraútero ó la radioterapia craneal son causa documentada de tumores cerebrales en la infancia (**40,41**). McMahon describió una tasa de mortalidad por cáncer un 40% superior en los niños expuestos a radiaciones intraútero, respecto a los no expuestos, con una marcada incidencia de tumores cerebrales (**42**). Los pacientes expuestos a dosis bajas de irradiación externa craneal (como tratamiento de tinea capitis en los años 1940-50 ó por exploraciones dentales) muestran una incidencia mayor (2.5 a 6 veces mayor riesgo) de tumores de SNC, principalmente meningiomas. El riesgo es mayor en los pacientes que recibieron dosis

mayores de radioterapia craneal como parte del tratamiento de tumores de cabeza y cuello ó de leucemias linfoblásticas (41).

La siguiente tabla (Tabla X) resume los principales factores de riesgo conocidos para los principales tumores infantiles.

TIPO DE CÁNCER	FACTOR DE RIESGO
<b>LLA</b>	Radiaciones ionizantes (Exposición prenatal, Radioterapia) Raza (Caucásica riesgo mayor que negros en USA) Alteraciones genéticas (Sd. Down, NF1, Bloom, ataxia-telangiectasia, histiocitosis)
<b>LMA</b>	Quimioterapia (Alquilantes, epipodofilotoxinas) Factores genéticos (Sd. Down, NF-1)
<b>Tumores cerebrales</b>	Radiaciones ionizantes Factores genéticos (NF 1, esclerosis tuberosa)
<b>E. Hodgkin</b>	Historia familiar (Gemelos monocigotos) Infecciones (VEB)
<b>Linfoma no Hodgkin</b>	Inmunodeficiencias (congénitas, adquiridas ó secundarias a terapias inmunosupresoras) Infecciones (VEB y linfoma de Burkitt en África)
<b>Osteosarcoma</b>	Radiaciones ionizantes Quimioterapia (Alquilantes) Factores genéticos (Li-Fraumeni y retinoblastoma hereditario)
<b>Sarcoma de Ewing</b>	Raza (Caucásicos de USA mayor riesgo que negros)
<b>Tumor de Wilms</b>	Anomalías congénitas (Aniridia, Beckwith-Wiedemann) Raza (Asiáticos menor riesgo que blancos y negros)
<b>RMS</b>	Factores genéticos (Li-Fraumeni, NF 1)
<b>Hepatoblastoma</b>	Factores genéticos (Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia, Gardner, poliposis familiar)
<b>T. Células germinales</b>	Criptorquidia

Tabla X: Factores de riesgo conocidos (39).

Conocemos la existencia de determinados síndromes hereditarios y anomalías cromosómicas o genéticas que predisponen al desarrollo de enfermedad tumoral (Tablas XI y XII).

Un ejemplo es la pérdida de heterocigosidad localizada en el cromosoma 11p15, presente en el síndrome de Beckwith-Wiedemann que es común en los pacientes diagnosticados de tumores embrionarios como hepatoblastoma, tumor de Wilms y rabdomiosarcoma embrionario (43).

Los pacientes afectados de síndrome de Klinefelter poseen mayor riesgo de tumores germinales. Las pacientes afectas de disgenesia gonadal y cromosoma Y aberrante presentan un mayor riesgo de tumores germinales ováricos (44).

ENFERMEDAD	GEN	TUMOR
<b>Xeroderma pigmentoso</b>	XP	Carcinomas células basales ó escamosas Melanomas Sarcomas Queratoacantomas Angiomas
<b>Ataxia-telangiectasia</b>	ATM	Leucemia Linfomas Ca. mama Melanomas
<b>Síndrome de Bloom</b>	BML	LLA Linfomas
<b>Disqueratosis congénita</b>	DCK	Leucemias Linfomas Carcinomas
<b>Síndrome de Werner</b>	WRN	Sarcomas Melanomas Cáncer de tiroides
<b>Anemia de Fanconi</b>	FAND	LMA Sd. Mielodisplásico Cáncer hepático Ca. Gastrointestinales Ca. ginecológicos

Tabla XI: Síndromes más comunes de inestabilidad cromosómica (45).



SÍNDROME	GEN	LOCUS	TUMOR
<b>Beckwith-Wiedemann</b>	IGF2 H19 p57	11p15	Adrenal Hepatoblastoma Neuroblastoma Rabdomiosarcoma
<b>Esclerosis tuberosa</b>	TSC1 TSC2 TSC3 TSC4	9q34 16p13.3 12q23 11q22-q23	Riñón Astrocitoma
<b>Von Hippel-Lindau</b>	VHL	3p25	Retinoblastoma Renal Feocromocitoma Hemangioblastoma
<b>Poliposis adenomatosa familiar</b>	APC	5q21	Colorrectal Estómago Duodeno Cerebro (Turcot) Desmoides Osteoma gástrico
<b>Sd. Gorlin</b>	PTCH PTCH2	9q22.3 1p32	Piel (Cél. Basales, melanoma) Fibrosarcoma Meduloblastoma Meningioma
<b>Tumor de Wilms</b>	WT1 WT2 WT3 WT4	11p13 11p15.5 16q 17q12	Nefroblastoma
<b>MEN1</b>	Men1	11q13	Adenoma paratiroides Hipófisis Ca. Páncreas
<b>MEN2A MEN2B</b>	RET	10q11.2	Tiroides Paratiroides Adrenal
<b>Retinoblastoma familiar</b>	RB1	13q14	Retinoblastoma Sarcoma Ca. mama
<b>Li-Fraumeni</b>	P53	17p13	Cerebro Sarcomas Leucemias Ca. mama
<b>Neurofibromatosis tipo 1</b>	NF1	17q11	Gliomas Neurofibroma Sarcomas
<b>Neurofibromatosis tipo 2</b>	NF2	22q	Meningiomas Schwannomas

Tabla XII: Síndromes de predisposición al cáncer infantil (45).

## **1.8.- SÍNTOMAS INICIALES Y TIEMPO MEDIO HASTA EL DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del cáncer infantil en etapas precoces suele ser generalmente difícil, debido a que la mayoría de los signos y síntomas que los acompañan pueden ser inespecíficos y semejantes a los que aparecen en enfermedades comunes de la edad pediátrica **(46-48)**.

Diagnosticar precozmente la enfermedad neoplásica es de gran importancia, ya que se relaciona con la mayor posibilidad de curación del paciente, así como con la administración de tratamientos de menor intensidad y por tanto, con un menor número de complicaciones derivadas de la terapia.

Los síntomas iniciales más frecuentes que presentan los niños con cáncer pueden variar en función de la localización tumoral, la edad del paciente y la histología.

El hallazgo a la exploración de una masa abdominal implica una urgencia diagnóstica en los niños. Se hace imprescindible para el pediatra la diferenciación de un proceso inflamatorio (como un plastrón apendicular), malformativo (riñón en herradura), traumático (hematoma renal) de una tumoración propiamente dicha, tanto benigna como maligna. El neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el tumor de Wilms, los linfomas y los tumores hepáticos son las neoplasias que con mayor frecuencia se presentan como una masa abdominal **(49)**.

La cefalea que acompaña a los tumores cerebrales suele ser de presentación matutina, frontal u occipital, progresiva, despierta del sueño e interfiere en la actividad normal del niño. Además se puede acompañar de vómitos, manifestaciones visuales (como diplopia, disminución de la agudeza visual), signos de focalidad neurológica ó disfunción hipotálamo-hipofisaria **(50)**.

La aparición de focalidad neurológica, que es una de las manifestaciones comunes de los tumores de SNC, puede ser menos evidente cuanto menor es la edad del niño, ya que la inmadurez cerebral limita la expresividad clínica. Estos síntomas

dependerán de la localización tumoral, y pueden manifestarse como hemiparesia, convulsiones, parálisis de pares craneales, ataxia, nistagmo, entre otros (40).

La focalidad neurológica es un motivo de consulta que pone al pediatra en alerta acerca de la necesidad de realizar un estudio exhaustivo del paciente y descartar la posibilidad de una tumoración a nivel de SNC. Sin embargo, debemos remarcar la importancia de una correcta y detallada anamnesis por parte del médico, puesto que algunos síntomas pueden llegar a ser muy sutiles y difíciles de objetivar, tales como la disminución de la agudeza visual ó las alteraciones en el comportamiento o el rendimiento escolar (51).

El aumento de la temperatura es uno de los síntomas más comunes de visita a la consulta del pediatra. El diagnóstico diferencial de la fiebre en pediatría es extremadamente variado. La principal causa de fiebre en los niños es la infecciosa, especialmente la viral. Una fiebre prolongada puede ser sospechosa de malignidad, descartando igualmente las causas infecciosas, especialmente si se acompaña de otros síntomas generales como anorexia, astenia, palidez, pérdida de peso, dolores óseos, etc (47,52).

En la Tabla XIII resumimos los síntomas que con mayor frecuencia se presentan como debut de la enfermedad tumoral.

SÍNTOMAS MÁS COMUNES	NEOPLASIAS ASOCIADAS
<b>Fiebre intermitente con dolores óseos, malestar generalizado, pérdida de peso</b>	Leucemia Linfoma Sarcoma de Ewing Neuroblastoma
<b>Hemorragias</b>	Leucemia
<b>Cefalea matutina, náusea, vómitos</b>	Tumores SNC
<b>Focalidad neurológica, convulsiones</b>	Tumores SNC
<b>Otorrea</b>	RMS Histiocitosis
<b>Adenopatía cervical</b>	Leucemia Linfoma Rabdomiosarcoma Neuroblastoma Carcinoma de tiroides
<b>Leucocoria</b>	Retinoblastoma
<b>Proptosis</b>	Neuroblastoma Leucemia Linfoma Rabdomiosarcoma
<b>Masa abdominal, vómitos, cambios del tránsito intestinal</b>	Tumor de Wilms Neuroblastoma Tumor hepático Rabdomiosarcoma Linfoma
<b>Hematuria, disuria</b>	Tumor de Wilms Rabdomiosarcoma vías urinarias
<b>Sangrado vaginal</b>	Tumores germinales Rabdomiosarcoma
<b>Tos, disnea, síndrome de vena cava superior</b>	Tumor mediastínico: Linfoma, Neuroblastoma, sarcoma de Ewing
<b>Masa ósea o de partes blandas</b>	Rabdomiosarcoma Tumor óseo Leucemia Neuroblastoma

Tabla XIII: Síntomas iniciales más comunes en las neoplasias infantiles (46-48,53).

Los síntomas iniciales que presentan las enfermedades malignas en ocasiones se pueden confundir con los que acompañan a enfermedades comunes en la infancia, por lo que puede llegar a ser complicado el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Los síntomas más comunes en los tumores de SNC de la infancia son la cefalea y los vómitos.

La presentación de unos u otros síntomas dependerá del tipo tumoral, de la localización del mismo y la edad del paciente. Los signos y síntomas que presentan los pacientes son el resultado de la infiltración directa del parénquima cerebral ó medular por el tumor ó bien aparecen como consecuencia de la obstrucción a la circulación del LCR y el consecuente incremento de la presión intracraneal (40,54-57).

La sintomatología de los neuroblastomas dependerá de su localización, debido a la compresión e infiltración de órganos vecinos y de la extensión de la enfermedad (si presenta metástasis). Es frecuente el hallazgo de una masa abdominal durante una exploración rutinaria, especialmente de los lactantes, mientras que en los niños mayores es más frecuente el “síndrome de malestar maligno”, caracterizado por palidez, anemia, dolor de extremidades y febrícula (58-60).

Los tumores renales cursan en su mayoría (hasta 65-75% de los casos) de forma asintomática, siendo diagnosticados de forma casual por los progenitores ó en una exploración rutinaria del pediatra. En el 25-30% de los niños aparecen dolor abdominal, anorexia, vómitos, malestar general, hematuria macro ó microscópica ó bien hipertensión arterial (61, 62).

El dolor es el primer síntoma más común en los pacientes con tumores óseos y puede ser intermitente al inicio, pero posteriormente se convierte en continuo. En ocasiones es erróneamente atribuido al crecimiento del niño ó a traumatismos. El segundo síntoma relatado en la bibliografía, al igual que en nuestra serie es la tumefacción de la zona afecta, que suele aparecer varias semanas después del inicio del dolor (63-68).

Los tumores mesenquimales malignos pueden localizarse en cualquier lugar del organismo, por lo que la sintomatología puede ser muy variada. Los signos y síntomas que presentan estos pacientes dependerán de la localización, el volumen tumoral y la afectación de estructuras vecinas (69).

En la siguiente tabla exponemos algunos de los signos ó síntomas presentes en los pacientes con cáncer, así como las patologías pediátricas más comunes en las que éstos pueden aparecer, obligando a establecer el diagnóstico diferencial por parte del médico que atiende a estos niños (Tabla XIV).

SIGNO Ó SÍNTOMA	TIPO DE CÁNCER	PATOLOGÍAS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
<b>Fiebre</b>	Leucemia, linfoma	Infección
<b>Vómitos</b>	Masa abdominal, tumor cerebral	Infección (gastroenteritis, meningitis, otras), reflujo gastroesofágico
<b>Tos</b>	Masa mediastínica	Infección respiratoria, asma, neumonía
<b>Dolor osteo-muscular</b>	Leucemia, tumor óseo, neuroblastoma	Patología músculo-esquelética, infección viral
<b>Cefalea</b>	Tumor cerebral	Cefalea tensional, migraña, meningitis
<b>Linfadenopatía</b>	Leucemia, linfoma, metástasis	Linfadenitis, infección sistémica, enfermedad del colágeno
<b>Hematuria</b>	Tumor de Wilms	Infección de orina, glomerulonefritis
<b>Disuria</b>	Rabdomiosarcoma	Infección de orina

*Tabla XIV: Diagnóstico diferencial de síntomas comunes en la infancia.*

Los tumores se denominan congénitos cuando son detectados durante el embarazo o en los tres primeros meses de vida. Representan solamente el 1.5-2% de todos los tumores pediátricos, con una prevalencia de 1/12.500 a 1/27.500 nacimientos. Estudios recientes han demostrado un incremento en la incidencia de éstos tumores congénitos, probablemente debido a la generalización de los controles rutinarios prenatales, así como la mejora en los métodos de imagen prenatal. La ecografía es el método de imagen habitualmente empleado; se está produciendo un incremento en el empleo de la resonancia magnética antenatal (70).

El tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad tumoral es variable. Varias publicaciones han investigado acerca de los factores que pudieran intervenir en el intervalo de tiempo hasta el diagnóstico de las neoplasias infantiles (**46, 52, 53, 71-75, 76-81**). Entre ellos cabría destacar:

- La biología de la neoplasia, siendo menor para tumor de Wilms y leucemias y mayor para tumores de SNC y sarcoma de Ewing.

- La localización anatómica del tumor, por ejemplo se diagnostican más precozmente los tumores de SNC infratentoriales respecto a los supratentoriales.

- La edad del paciente: es más corto el tiempo de demora en los menores de 5 años respecto a los mayores. Se ha sugerido que es debido a que los niños más pequeños son vigilados con mayor atención por sus padres.

- La percepción de enfermedad que posean los padres y el cuidado que proporcionen a sus hijos.

- La sospecha clínica por parte del médico.

- El nivel sanitario del país y la accesibilidad al médico.

La demora en el diagnóstico suele ser mayor en relación con la edad del paciente, debido a que los niños de menor edad son supervisados con mayor frecuencia por los padres y pediatras que los mayores (**53, 72**). En el caso de los tumores cerebrales los lactantes van a presentar síntomas diferentes a los niños mayores debido a la presencia de las fontanelas y suturas abiertas. La velocidad en el diagnóstico de un tumor cerebral dependerá además de la histología y la localización (**73**).

Algunos AA exponen que conocer con exactitud el lapso de tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, así como el orden de aparición de éstos puede ser difícil de conocer, debido a que son datos que en general se obtienen de forma retrospectiva de las historias clínicas (**72**).

Los distintos trabajos publicados que hacen referencia al tiempo de demora hasta el diagnóstico del cáncer infantil ofrecen datos variados. De forma general, los tumores que son diagnosticados con mayor premura son las leucemias, los tumores de Wilms, neuroblastomas y linfomas no Hodgkin; demorándose más en el diagnóstico los tumores cerebrales, tumores óseos y linfoma de Hodgkin (46, 52, 72-75), debido a que el patrón de crecimiento estos últimos es en general más lento.

Como ejemplo, se exponen los datos publicados en (46) con los días de demora hasta el diagnóstico de diferentes tipos tumorales (Tabla XV).

TIPO TUMORAL	MEDIA (días)	MEDIANA (días)
<b>SNC</b>	211	93
<b>Ewing</b>	182	127
<b>Hodgkin</b>	223	136
<b>Leucemia</b>	109	52
<b>L. no Hodgkin</b>	117	62
<b>Neuroblastoma</b>	120	58
<b>Osteosarcoma</b>	127	98
<b>RMS</b>	127	55
<b>Wilms</b>	101	31

*Tabla XV: Demora en el diagnóstico de los principales tumores infantiles (días) (46).*

Debe remarcarse la importancia de la historia clínica completa y detallada que debe realizar el profesional que atiende inicialmente a estos pacientes (generalmente el pediatra de cabecera ó de los servicios de urgencias), insistiendo en los antecedentes personales y familiares del niño, así como en la realización de una exploración física minuciosa por órganos y aparatos.

Los programas de screening de enfermedad tumoral tienen gran importancia en la detección precoz del cáncer del adulto (cervix, mama, colon, entre otros), ya que el diagnóstico precoz permite mejorar la supervivencia. Sin embargo, en el caso de los



tumores pediátricos no ha sido posible establecer un buen método de screening entre la población general (72).

Las posibilidades de llevar a cabo un screening de cáncer infantil entre la población son limitadas por varios motivos, según los AA. En primer lugar por la relativa infrecuencia del cáncer infantil, lo que haría que el screening sea costoso para detectar los casos esperados, aunque este coste podría ser contrarrestado por el número de potenciales vidas salvadas con un método de detección eficaz. Y en segundo lugar porque los datos de la supervivencia global del cáncer infantil, que superan el 80% de forma global, gracias a las terapias actuales empleadas, haga pensar que la detección precoz de la mayoría de ellos no mejore la supervivencia (82).

El único tumor en el que se ha intentado desarrollar un método de screening ha sido el neuroblastoma, mediante la detección de catecolaminas en orina.

El método fue puesto en marcha en la década de los 70 en Kyoto (Japón) por Sawada, con resultados preliminares esperanzadores para el diagnóstico precoz del neuroblastoma en los lactantes de 6 meses (83), llegándose incluso a establecer como método de screening masivo en los años 80 en Japón (84). Posteriormente se realizaron estudios similares en otros países como Reino Unido, Alemania, Francia, Austria, Norteamérica y Australia (85-89).

Sin embargo, este método no ha permitido demostrar la disminución de la incidencia de los casos de enfermedad avanzada ni tampoco la mortalidad global debida a la enfermedad (89-92).

Uno de los problemas fundamentales a los que nos enfrentamos con los métodos de detección precoz masiva de neuroblastoma (en los primeros 6 meses de vida) es el sobrediagnóstico de la enfermedad, y por tanto el aumento de la incidencia (que se llega a multiplicar por 2 e incluso hasta por 6 (92) ya que son detectados casos que, por el particular comportamiento de esta enfermedad, iban a regresar y desaparecer en los primeros meses de vida de forma espontánea (91).

El segundo problema detectado son los posibles falsos negativos de la prueba, en la que pacientes con negatividad para catecolaminas en orina desarrollan meses más tarde la enfermedad (**91**).

Tampoco ha sido demostrado que el screening del neuroblastoma en la edad pediátrica suponga una disminución de la mortalidad significativa (**90-92**).

## **I.9.- CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS TUMORALES**

La última clasificación internacional de tumores infantiles publicada es de 2005 y es la tercera edición de la “International Classification of Childhood Cancer” (ICCC-3) (93), divide los tumores infantiles en 12 grupos, con 47 subgrupos. Se trata de una clasificación basada en la morfología histológica, a diferencia de las de adultos que se centran en el lugar de origen tumoral.

Esta clasificación permite la comparación de los diferentes estudios epidemiológicos publicados por los distintos grupos de trabajo y los registros de cáncer infantil, ya que uniformiza la nomenclatura de los mismos.

### **Clasificación internacional de cáncer en la infancia (ICCC-3):**

*I.- Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y enfermedades mielodisplásicas*

I.a: Leucemia linfoides

a.1: Leucemias de células precursoras

a.2: Leucemias de células B maduras

a.3: Leucemias de células T maduras y células NK

a.4: Otras leucemias no especificadas

I.b: Leucemias mieloides agudas

I.c: Enfermedades mieloproliferativas crónicas

I.d: Síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas

I.e: Otras leucemias específicas e inespecíficas

*II.- Linfomas*

II.a: Enfermedad de Hodgkin

II.b: Linfoma no Hodgkin (excepto Linfoma de Burkitt)

b.1: Linfomas de células precursoras

b.2: Linfomas de células B maduras (excepto linfoma de Burkitt)

- b.3: Linfomas de células T maduras y células NK
- b.4: Otros linfomas no especificados
- II.c: Linfoma de Burkitt
- II.d: Miscelánea de neoplasias linforreticulares
- II.e: Linfomas inespecíficos

### *III.- Tumores del sistema nervioso central (SNC)*

- III.a: Ependimomas y tumores de los plexos coroideos
  - a.1: Ependimomas
  - a.2: Tumor de plexos coroideos
- III.b: Astrocitomas
- III.c: Tumor embrionario intracraneal e intraespinal
  - c.1: Meduloblastomas
  - c.2: PNET
  - c.3: Meduloepitelioma
  - c.4: Tumor atípico teratoide/rabdoide
- III.d: Otros gliomas
  - d.1: Oligodendrogliomas
  - d.2: Gliomas mixtos e inespecíficos
  - d.3: Tumores gliales neuroepiteliales de origen incierto
- III.e: Otras neoplasias específicas intracraneales o intraespinales
  - e.1: Adenomas y carcinomas de pituitaria
  - e.2: Tumores de la región selar (craneofaringiomas)
  - e.3: Tumores del parénquima pineal
  - e.4: Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales
  - e.5: Meningiomas
- III.f: Otras neoplasias inespecíficas intracraneales o intraespinales

### *IV.- Tumores del sistema nervioso simpático (SNS)*

- IV.a: Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma
- IV.b: Otros

*V.- Retinoblastomas*

*VI.- Tumores renales*

VI.a: Nefroblastoma y otros tumores no epiteliales

a.1: Nefroblastoma

a.2: Tumor rabdoide renal

a.3: Sarcoma renal

a.4: PNET del riñón

VI.b: Carcinomas renales

VI.c: tumores renales malignos inespecíficos

*VII.-Tumores hepáticos*

VII.a: Hepatoblastoma

VII.b: Hepatocarcinoma

VII.c: Tumores hepáticos malignos inespecíficos

*VIII.- Tumores óseos*

VIII.a: Osteosarcomas

VIII.b: Condrosarcomas

VIII.c: Sarcoma de Ewing

c.1: Tumor de Ewing y de Askin del hueso

c.2: PNET del hueso

VIII.d: Otros tumores óseos malignos específicos

d.1: Neoplasias malignas fibrosas del hueso

d.2: Cordomas malignos

d.3: Tumores malignos odontogénicos

d.4: Miscelánea de tumores malignos del hueso

VIII.e: Tumores óseos malignos inespecíficos

## *IX.- Sarcomas de partes blandas*

IX.a: Rabdomiosarcomas

IX.b: Fibrosarcomas, tumores de las vainas de nervios periféricos y otras neoplasias fibrosas

IX.c: Sarcoma de Kaposi

IX.d: Otros sarcomas de partes blandas específicos

d.1: Tumores de Ewing y de Askin de partes blandas

d.2: PNET de partes blandas

d.3: Tumores rabdoides extrarrenales

d.4: Liposarcomas

d.5: Tumores fibrohistiocíticos

d.6: Leiomiosarcomas

d.7: Sarcomas sinoviales

d.8: Tumores de los vasos sanguíneos

d.9: Neoplasias óseas y condromatosas de tejidos blandos

d.10: Sarcomas de partes blandas alveolares

d.11: Miscelánea de tumores de partes blandas

IX.e: otros sarcomas de partes blandas inespecíficos

## *X.- Tumores de células germinales (TCG)*

X.a: TCG intracraneales e intraespinales

a.1: Germinomas intracraneales e intraespinales

a.2: Teratomas intracraneales e intraespinales

a.3: Carcinomas embrionarios intracraneales e intraespinales

a.4: Tumores del saco vitelino intracraneales e intraespinales

a.5: Coriocarcinomas intracraneales e intraespinales

a.6: Tumores germinales mixtos intracraneales e intraespinales

X.b: TCG extracraneales y extragonadales

b.1: Germinomas malignos extracraneales y extraespinales

b.2: Teratomas malignos extracraneales y extraespinales

b.3: Carcinomas embrionarios extracraneales y extraespinales

b.4: Tumores del saco vitelino extracraneales y extraespinales

- b.5: Coriocarcinomas extracraneales y extraespinales
- b.6: Tumores inespecíficos germinales mixtos extracraneales y extraespinales

X.c: TCG gonadales

- c.1: Germinomas malignos gonadales
- c.2: Teratomas malignos gonadales
- c.3: Carcinomas embrionarios gonadales
- c.4: Tumores del saco vitelino gonadales
- c.5: Coriocarcinomas gonadales
- c.6: Tumores gonadales malignos mixtos
- c.7: Gonadoblastoma maligno gonadal

X.d: Carcinomas gonadales

X.e: Otros tumores gonadales malignos

*XI.- Tumores epiteliales*

XI.a: Carcinomas adrenocorticales

XI.b: Carcinomas tiroideos

XI.c: Carcinomas nasofaríngeos

XI.d: Melanomas malignos

XI.e: Carcinomas de piel

XI.f: Otros carcinomas inespecíficos

- f.1: Carcinomas de glándulas salivares
- f.2: Carcinomas de colon y recto
- f.3: Carcinomas del apéndice
- f.4: Carcinomas de pulmón
- f.5: Carcinomas de timo
- f.6: Carcinomas de mama
- f.7: Carcinomas de cervix
- f.8: Carcinomas de vejiga
- f.9: Carcinomas de ojo
- f.10: Carcinomas de otros sitios específicos
- f.11: Carcinomas de sitios inespecíficos

## *XII.- Otros*

### XII.a: Otras neoplasias específicas

- a.1: Tumores estromales gastrointestinales
- a.2: Pancreatoblastoma
- a.3: Blastoma pulmonar y pleuropulmonar
- a.4: Otras neoplasias mixtas y estromales
- a.5: Mesotelioma
- a.6: Otros tumores malignos específicos

### XII.b: Otras neoplasias inespecíficas



## **I.10.- ESTADIOS TUMORALES**

La tendencia actual en el tratamiento de las enfermedades malignas en pediatría es adaptar la terapia a cada paciente, de tal modo que será preciso diferenciar los pacientes con mayor riesgo de recaída o progresión de la enfermedad de aquellos con mejor pronóstico.

Para llevar a cabo esta terapia basada en el riesgo es preciso estratificar a los pacientes de acuerdo con diferentes criterios clínicos, radiológicos, quirúrgicos y de anatomía patológica. De este modo, evitaremos sobretratar a los pacientes con bajo riesgo oncológico e infratratar a los de mayor riesgo. Cada uno recibirá un tratamiento más individualizado.

Por este motivo es importante conocer los criterios de estadificación de los diferentes grupos tumorales, que deben ser internacionalmente conocidos y aplicados.

A continuación se exponen los principales sistemas de estadiaje internacionalmente admitidos para los tumores sólidos (Tablas XVI a XXIX).

#### 1.4.1.- Estadios de tumores de sistema nervioso central (SNC)

En los tumores de SNC (principalmente en el meduloblastoma) se emplea la clasificación de Chang y el sistema TNM, basándose en los estudios de imagen, citología de líquido cefalorraquídeo y anatomía patológica. Se evalúa el tamaño tumoral, la extensión a zonas contiguas y la presencia de metástasis (Tabla XVI) (40, 94).

ESTADIO TUMORAL	TAMAÑO/ EXTENSION	METÁS TASIS	INFRA TENTORIAL	SUPRA TENTORIAL
<b>T1</b>	Tumor de < 3cm de diámetro y limitado a línea media del vermis, al techo del IV ventrículo y hemisferios cerebelosos	<b>M0</b>	No evidencia de metástasis hematógena ó subaracnoidea	No evidencia de metástasis
<b>T2</b>	Tumor $\geq 3$ cm que invade estructuras adyacentes, o parcialmente el IV ventrículo	<b>M1</b>	Citología tumoral en LCR	Citología tumoral en LCR
<b>T3a</b>	Tumor > 3 cm que invade dos estructuras adyacentes u ocupación completa del IV ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Lushka, con hidrocefalia severa	<b>M2</b>	Siembras nodulares en espacio subaracnoideo cerebral, cerebeloso ó en ventrículos laterales y tercero	Siembra supratentorial
<b>T3b</b>	Tumor que procede del suelo del IV ventrículo ó del tronco cerebral y llena el IV ventrículo	<b>M3</b>	Siembras en espacio subaracnoideo espinal	Diseminación intraespinal
<b>T4</b>	Invasión del III ventrículo, mesencéfalo ó médula cervical	<b>M4</b>	Metástasis extraneurales	Diseminación sistémica

Tabla XVI: Estadiaje de Chang (94).

#### 1.4.2.- Estadios de neuroblastoma y tumores del sistema nervioso simpático

Los tumores de la cresta neural han tenido diferentes sistemas de estadiaje en el pasado, con algunas diferencias entre sí y que impedían comparar los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos. Por este motivo se creó la INSS (International Neuroblastoma Staging System) y el INCR (International Neuroblastoma Response Criteria), que surgieron del consenso entre los principales grupos de trabajo internacionales (95,96). Actualmente es la clasificación vigente a nivel de la Oncología pediátrica internacional (Tabla XVII).

<b>1</b>	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
<b>2</b>	<p>* <b>2A:</b> tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.</p> <p>* <b>2B:</b> tumor localizado con o sin escisión macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.</p>
<b>3</b>	Tumor irresecable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irresecable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta, o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
<b>4</b>	Cualquier tumor primario con diseminación a los ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (excepto los definidos para la etapa 4S).
<b>4-S</b>	Tumor primario localizado (como en 1, 2A o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado o médula ósea (circunscrito a lactantes <1 año). La afectación medular debe ser mínima (<10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Los resultados de la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MBIG), deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

Tabla XVII: Estadiaje de Neuroblastoma (INSS) (95,96).

#### 1.4.3.- Estadios de retinoblastoma

La clasificación de Reese-Ellsworth (97) (Tabla XVIII) es la más aceptada para los tumores intraoculares, ya que tiene en cuenta el tamaño tumoral y la localización. Actualmente está en curso la nueva propuesta de clasificación denominada ABC (98-100) (Tabla XIX), que se basa en factores de riesgo oftalmológico que determinarían el tratamiento local ó sistémico que recibiría el paciente.

La última propuesta internacional es la de Chantada et al (101) (Tabla XX).

<b>I</b>	-Tumor solitario menor de 4 DP en ó detrás del ecuador -Tumores múltiples ninguno mayor de 4 DP en ó detrás del ecuador
<b>II</b>	-Tumor solitario de 4 a 10 DP en ó detrás del ecuador -Tumores múltiples de 4 a 10 DP en ó detrás del ecuador
<b>III</b>	-Alguna lesión anterior del ecuador -Tumor solitario mayor de 10 DP todos por detrás del ecuador
<b>IV</b>	-Múltiples tumores algunos mayores de 10 DP -Alguna lesión que se extienda anteriormente a la ora serrata
<b>V</b>	-Tumor masivo que comprende más de la 1/2 de la retina -Siembras vítreas con cualquier tamaño tumoral

Tabla XVIII: Clasificación de Reese-Ellsworth para Retinoblastoma (97).

<b>A</b>	Pequeños tumores (< 3 mm) fuera de mácula o papila
<b>B</b>	Tumores > 3 mm confinados a la retina
<b>C</b>	Fluido subretinal o siembras subretinales o vítreas localizadas
<b>D</b>	Siembras o fluido subretinales difusas
<b>E</b>	Presencia de los siguientes elementos: -Tumor > 2/3 de globo ocular -Tumor en el vítreo anterior o en segmento anterior -Neovascularización del iris, glaucoma neovascular -Hemorragia, necrosis con celulitis, ptisis bulbi

Tabla XIX: Clasificación internacional ABC para Retinoblastoma (98-100).

GRUPO	ABC	REESE-ELLSWORTH
<b>I</b>	Enfermedad intraocular	N0, N1, C0, C1, C2 y S1
<b>II</b>	Extensión extraocular microscópica	N2 y N3 con cualquier C ó S y cualquier S2
<b>III</b>	Extensión locorregional	a)Extensión extraocular aparente y b)Ganglios preauriculares
<b>IV</b>	Metástasis hematógica	a)Localización única y b)Múltiples localizaciones
<b>V</b>	Metástasis intracraneal	a)Prequiasmática b)Masa en SNC c)Enfermedad leptomeníngea

*NO Sin invasión del n. óptico*

*N1 Invasión preliminar*

*N2 Invasión más allá de la lámina cribosa*

*N3 Invasión del borde de resección del n. óptico*

*C0 Sin invasión de la toroide*

*C1 Invasión coroidea mínima*

*C2 Invasión coroidea masiva*

*S1 Células episclerales dispersas*

*S2 Invasión transescleral microscópica*

*Tabla XX: Propuesta de Chantada et al (101).*

#### 1.4.4.- Estadios de nefroblastoma y tumores renales

El tumor de Wilms se estadia de acuerdo con la localización y extensión anatómica.

En la actualidad los dos principales grupos colaborativos del tratamiento de tumor de Wilms a nivel internacional (el NWTSG americano y el SIOP europeo) tienen su propio sistema de estadiaje (Tablas XXI y XXII). En ambos casos el estadio se define tras la resección quirúrgica del tumor, en el primero al diagnóstico y en el segundo tras la quimioterapia preoperatoria. En Europa utilizamos el sistema de la SIOP (102,103).

<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Tumor limitado al riñón y completamente resecado</li><li>-La cápsula renal intacta</li><li>-El tumor no se ha roto ni se le ha tomado biopsia antes de su extirpación (la biopsia por aspiración con aguja fina se excluye de esta restricción)</li><li>-Los vasos del seno renal no se encuentran comprometidos</li><li>-No existe tumor más allá de los márgenes de resección</li></ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-El tumor se extiende más allá del riñón, pero ha sido completamente resecado</li><li>-Se puede ver extensión regional del tumor (ej: penetración de la cápsula renal o invasión al seno renal)</li><li>-Los vasos sanguíneos por fuera del parénquima renal, incluyendo aquellos del seno renal pueden contener tumor</li><li>-Se realizó biopsia (excepto aspiración con aguja fina), o filtración del tumor antes o durante la cirugía que está confinada al flanco y no comprometió la superficie peritoneal</li><li>-No existe evidencia de tumor más allá de los márgenes de resección</li></ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Resección incompleta del tumor que se extiende más allá de los márgenes de resección (restos macro/microscópicos)</li><li>-Afectación de ganglios linfáticos en el abdomen o en la pelvis (hilio renal, para-aórticos, o más allá)</li><li>-Rotura tumoral pre o intraoperatoria</li><li>-El tumor penetra a través de la superficie peritoneal</li><li>-Implantes tumorales en la superficie peritoneal</li><li>-Trombos tumorales en vasos de márgenes de resección, del uréter seccionado ó extirpado en varios trozos</li><li>-Biopsia quirúrgica (en cuña) del tumor antes de la QT preoperatoria ó la cirugía</li></ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc) o metástasis en ganglios linfáticos fuera de la región abdominopélvica</li></ul>
<b>V</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Tumor renal bilateral al diagnóstico</li><li>-Cada tumor se debe estudiar aisladamente</li></ul>

Tabla XXI: Estadiaje de tumores renales (SIOP) (102,103).

<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tumor limitado al riñón ó rodeado de una pseudocápsula fibrosa</li> <li>-La cápsula ó pseudocápsula puede estar infiltrada, pero sin sobrepasar la superficie exterior y es completamente extirpado</li> <li>-El tumor protruye en el sistema pielocalicial y uréter (pero no infiltra las paredes)</li> <li>-Los vasos del seno renal no están afectos</li> <li>-Los casos intrarrenales pueden estar afectados</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-El tumor se extiende más allá del riñón, pero ha sido completamente resecado (márgenes limpios)</li> <li>-Se puede ver extensión regional del tumor (ej: penetración de la cápsula renal o invasión al seno renal), pero es completamente extirpado</li> <li>-Los vasos sanguíneos por fuera del parénquima renal, incluyendo aquellos del seno renal pueden contener tumor</li> <li>-El tumor infiltra órganos adyacentes o la vena cava pero es extirpado completamente</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Resección incompleta del tumor que se extiende más allá de los márgenes de resección (restos macro/microscópicos)</li> <li>-Afectación de ganglios linfáticos en el abdomen o en la pelvis</li> <li>-Rotura tumoral pre o intraoperatoria</li> <li>-El tumor penetra a través de la superficie peritoneal</li> <li>-Implantes tumorales en la superficie peritoneal</li> <li>-Trombos tumorales en vasos de márgenes de resección, del uréter</li> <li>-Biopsia quirúrgica (en cuña) del tumor antes de la QT preoperatoria ó la cirugía</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc) o metástasis en ganglios linfáticos fuera de la región abdominopélvica</li> </ul>
<b>V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tumor renal bilateral al diagnóstico</li> <li>-Cada tumor se debe estudiar aisladamente</li> </ul>

*Tabla XXII: Estadíaje NWSTG (104).*

#### 1.4.5.- Estadios de sarcomas de partes blandas

En el caso de los rabdomiosarcomas, se han elaborado diferentes sistemas de estadiaje que permiten clasificar los pacientes en diferentes categorías a partir de las que se planifica el tratamiento y se puede predecir el pronóstico.

Los más ampliamente utilizados son los estadios pre-tratamiento TNM (Tabla XXIII) y el sistema post-quirúrgico del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) (Tabla XXIV) (**105,106**).

<b>I</b>	Enfermedad localizada, resecada completamente  Tumor limitado al músculo u órgano de origen  Afectación contigua-infiltración más allá del músculo u órgano de origen
<b>II</b>	Resección macroscópica con evidencia de diseminación regional Restos microscópicos  Enfermedad regional con afectación ganglionar, completamente resecada sin restos microscópicos  Enfermedad regional con afectación ganglionar, completamente resecada pero con evidencia de restos microscópicos y/o evidencia histológica de afectación ganglionar a distancia
<b>III</b>	Resección incompleta  Restos macroscópicos  Biopsia sólo después de la resección del primario
<b>IV</b>	Enfermedad metastática

*Tabla XXIII: Estadiaje IRS postquirúrgico de rabdomiosarcomas (105).*



<b>Tx</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
Tumor primario no evaluable	No evidencia de tumor primario	Tumor confinado al órgano/tejido de origen T1a: ≤5 cm T1b: >5cm	T. no confinado al tejido/órgano de origen T2a: ≤5 cm T2b: >5 cm
<b>Nx</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	
Enfermedad ganglionar no evaluable	No evidencia de enfermedad ganglionar	Afectación ganglionar regional	
<b>Mx</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>	
Enfermedad metastásica no evaluable	No evidencia de metástasis ó afectación de ganglios no regionales	Metástasis a distancia ó afectación de ganglios no regionales	

*Tabla XXIV: Estadíaje prequirúrgico TNM (106).*

En el caso de los sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomas de la infancia no existe un sistema de estadíaje internacionalmente aceptado.

En ocasiones estos tumores se estadian de acuerdo con los sistemas de estadíaje quirúrgico-patológicos de la IUAC (International Union Against Cancer) (Tabla XXV) (107, 108).

<b>I</b>	Localizado, de bajo grado, superficial o profundo, ≤5 ó >5 cm en su mayor dimensión
<b>II</b>	Localizado, de alto grado, ≤5 cm y superficial ó profundo; ó bien >5 cm superficial
<b>III</b>	Localizado, de alto grado, >5 cm y profundo
<b>IV</b>	Afectación de ganglios ó estructuras a distancia

*Tabla XXV: Clasificación de Sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomatosos (IUAC) (107).*

#### 1.4.6.- Estadios de tumores óseos

No existe un sistema de estadiaje uniformemente aceptado para los tumores óseos, sin embargo la mayoría de los AA y protocolos los clasifican como enfermedad localizada y diseminada ó metastásica (**108**).

En el caso de los sarcomas de la familia Ewing extraóseos en ocasiones se emplea el sistema de clasificación de los sarcomas de partes blandas.

Uno de los sistemas internacionales empleados para unificar criterios en los osteosarcomas es la clasificación TNM, consensuada en la 6ª edición de la Union for International Cancer Control (Tabla XXVI) (**109,110**).

Tx	T0	T1	T2	T3
Tumor primario no evaluable	No evidencia de tumor primario	Tumor $\leq 8$ cm	Tumor $> 8$ cm	Tumores discontinuos en hueso primario
Nx	N0	N1		
Enfermedad ganglionar no evaluable	No evidencia de enfermedad ganglionar	Afectación ganglionar		
Mx	M0	M1		
Enfermedad metastásica no evaluable	No evidencia de metástasis	Metástasis a distancia M1a: Pulmón M1b: Otros		

Tabla XXVI: Estadiaje de tumores óseos (6ª edición de TNM de la Union for International Cancer Control) (**109,110**).

#### 1.4.7.- Estadios de hepatoblastoma

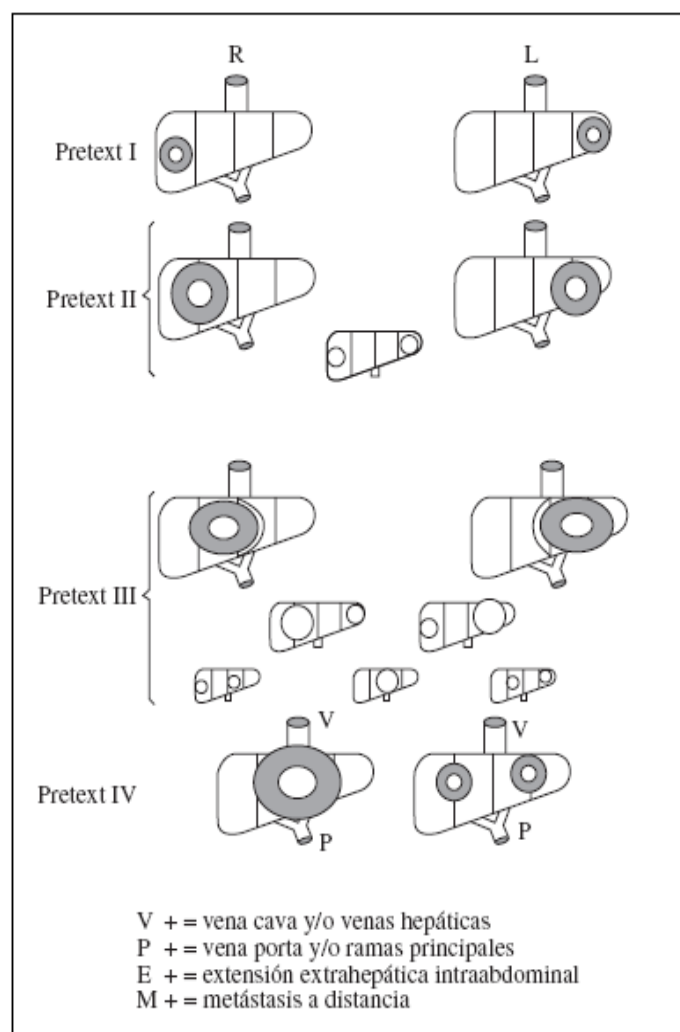
En la actualidad se emplean diferentes sistemas para estudiar los tumores hepáticos, pero ninguno ha sido aceptado internacionalmente.

En Norteamérica se emplea un sistema basado en la resección quirúrgica inicial (**111,112**), la Sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica utiliza otro sistema basado derivado del TNM, considerando el tamaño tumoral, el número de lóbulos afectados, la afectación de ganglios regionales y la presencia de metástasis (**113**).

La SIOP desarrolló un sistema de estadiaje pretratamiento basado en la información radiológica, de tal modo que los estadios estarán en función de la extensión del tumor dentro del hígado y la afectación de venas hepáticas, porta, ganglios y metástasis a distancia. Este sistema es el que se emplea en Europa con mayor frecuencia y se denomina PRETEXT (Tabla XXVII y Figura 12) (**114**).

<b>I</b>	El tumor invade un solo sector lateral, izquierdo ó derecho, y deja libres tres sectores contiguos.
<b>II</b>	El tumor invade dos sectores y respeta otros dos sectores contiguos.
<b>III</b>	Sólo un sector hepático queda libre de enfermedad. En este estadio y en el siguiente cabe la posibilidad de tumores multicéntricos.
<b>IV</b>	Tumor único o multifocal, en el que ningún sector hepático queda libre de enfermedad.

*Tabla XXVII: Estadiaje PRETEXT de hepatoblastoma (SIOP) (114).*



*Figura 12: Estadiaje PRETEXT de hepatoblastoma (114).*

#### 1.4.8.- Estadios de tumores germinales

Los tumores de células germinales pueden ser gonadales ó extragonadales, para ellos se emplean la clasificación de los grupos internacionales Pediatric Oncology Group (POG) y Children's Cancer Group (CCG) (**115,116**) (Tablas XXVIII y XXIX).

<b>I</b>	Extirpación completa en cualquier localización Márgenes tumorales negativos Negativización de los marcadores tumorales si eran positivos Ganglios linfáticos negativos
<b>II</b>	Enfermedad residual microscópica Ganglios linfáticos negativos Marcadores tumorales positivos o negativos
<b>III</b>	Enfermedad residual macroscópica o solo biopsia tumoral Ganglios linfáticos positivos o negativos Marcadores tumorales positivos o negativos
<b>IV</b>	Metástasis a distancia

*Tabla XXVIII: Estadiaje de tumores germinales extragonadales (115,116).*

ESTADIO	OVÁRICOS	TESTICULARES
<b>I</b>	-Afectación exclusiva de uno o ambos ovarios -Cirugía radical -Marcadores tumorales negativizados tras la cirugía	-Afectación exclusiva de testículos -Cirugía radical -Marcadores tumorales negativizados tras la cirugía
<b>II</b>	-Enf. residual microscópica -Ganglios linfáticos infiltrados de < 2cm -Lavado peritoneal negativo para células malignas	-Orquiectomía transescrotal con diseminación macroscópica -Enf. residual microscópica en escroto ó cordón espermático -Ganglios retroperitoneales infiltrados de < 2cm -Marcadores elevados tras cirugía
<b>III</b>	-Ganglios retroperitoneales infiltrados de > 2cm -Enfermedad residual macroscópica o sólo biopsia -Lavado peritoneal positivo -Afectación visceral por contigüidad	-Ganglios retroperitoneales infiltrados de > 2cm sin afectación visceral
<b>IV</b>	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia

*Tabla XXIX: Estadiaje tumores germinales gonadales (115,116).*

## **I.11.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL**

El tratamiento de las neoplasias infantiles se aborda desde un punto de vista multidisciplinar, amplio y complementario.

El equipo multidisciplinar de profesionales implicados en el cuidado de estos niños enfermos de cáncer está compuesto por personal médico especializado en pediatría, como son los oncólogos-hematólogos pediátricos, cirujanos pediátricos, urólogos, neuropediatras, neurocirujanos, traumatólogos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos, intensivistas, gastroenterólogos, entre otros subespecialistas pediátricos. En este mismo equipo se incluyen otros profesionales imprescindibles para llevar a cabo un correcto y completo cuidado del paciente pediátrico con enfermedad tumoral, como son los enfermeros pediátricos, trabajadores sociales, farmacólogos, nutricionistas, psicólogos, etc.

El abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes resulta complejo y con un coste elevado, por lo que se efectúa casi exclusivamente en el ámbito hospitalario, dentro de Unidades de Oncología Pediátrica.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) elaboraron en 2004 unas recomendaciones para la asistencia de pacientes pediátricos en las Unidades de Onco-Hematología Pediátrica (117,118):

1.- Todos los niños con cáncer deben ser diagnosticados, tratados y controlados en una unidad específicamente creada para ellos. Deberían incluirse entre ellos los adolescentes y adultos jóvenes de hasta 20 años de edad.

2.- Una Unidad de Onco-Hematología Pediátrica (UOHP) debe funcionar con un equipo multidisciplinar. Puede ser una unidad especial en un hospital infantil ó en un centro oncológico general.

3.- Una UOHP debe formar parte de una organización oncológica multidisciplinar nacional y/ó internacional, facilitando así la comunicación y la

coordinación de los nuevos métodos de diagnóstico e investigación. Debe disponer de personal y equipamiento suficiente para la participación en ensayos clínicos y aportar datos al registro de cáncer.

4.- Una UOHP debe dar tratamiento primario centralizado a un número suficiente de pacientes con el fin de garantizar estructuras específicas para oncología pediátrica en cirugía, radioterapia, anatomía patológica, cuidados intensivos, cuidados de soporte y rehabilitación. Todas estas estructuras deben estar en la misma unidad o en otra cercana. Puede ser necesario centralizar todavía más el tratamiento de algunas patologías que requieran tratamiento altamente especializado.

5.- Una UOHP debe estar integrada por especialistas adecuadamente preparados (pediatra oncólogo, pediatra hematólogo, cirujano pediátrico con interés y experiencia en oncología, enfermera pediátrica oncológica, psicólogos, trabajadores sociales y maestros) para asegurar:

- Atención continuada las 24 horas
- Selección de personal nuevo para la UOHP
- Dar formación adecuada en oncología pediátrica

6.- Una UOHP debe comprender las siguientes infraestructuras:

-Una unidad de hospitalización suficientemente equipada (incluyendo medidas de aislamiento inverso) y con el personal adiestrado para ejecutar órdenes médicas complejas, manejar de vías centrales, monitorizar infusiones de larga duración, preparar y administrar citostáticos, cuidar y asistir a niños críticamente enfermos, mielo e inmunodreprimidos ó moribundos y a sus padres.

-Un hospital de día para infusiones de corta duración, realización de pruebas complementarias y vigilancia de corta estancia.

-Una consulta cercana al laboratorio y al servicio de radiología para control ambulatorio.

-Una organización y coordinación para el seguimiento y la evaluación de los supervivientes de cáncer durante largo tiempo.

Los pilares básicos del tratamiento los configuran la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia, complementado con otras técnicas que cada día alcanzan mayor relevancia, como son el trasplante de médula ósea, la terapia con modificadores biológicos y la inmunoterapia, y probablemente, en un futuro no muy lejano, la terapia génica.

Los tratamientos suelen estar integrados en protocolos de estudio nacionales ó internacionales, en los que se consiguen reunir un número suficiente de pacientes para poder extraer conclusiones y mejorar en los tratamientos administrados.

Los pacientes suelen estratificarse por grupos de riesgo, en función de la presencia o ausencia de determinados factores pronóstico (clínicos, analíticos, histológicos, determinación de oncogenes, mutaciones, etc.).

### **I.11.1.- QUIMIOTERAPIA**

Los tumores pediátricos son en general neoplasias muy quimiosensibles, por lo que la quimioterapia juega un papel fundamental en su tratamiento.

Los quimioterápicos son fármacos que interfieren en la replicación celular. Por este motivo van a provocar la lisis ó necrosis de las células tumorales, tanto a nivel local (en el tumor primario) como en las metástasis a distancia, lo que es de extrema importancia.

El uso efectivo de la quimioterapia requiere el conocimiento de los principios de la biología molecular, la cinética celular, farmacología, farmacocinética y resistencia de éstos fármacos. El desarrollo de nuevos y más efectivos agentes antineoplásicos, así como el avance en el conocimiento de la administración y las múltiples combinaciones de los mismos, han permitido un mayor índice de curación en éstos pacientes (*119*).



Las dosis de estos fármacos en pediatría se calculan por superficie corporal, teniendo en cuenta para los niños obesos el peso ideal y no el real, para evitar sobredosificaciones. En el caso de los niños menores de 10 Kg de peso, las dosis se deben calcular por Kg de peso en vez de por superficie corporal.

Existen cuatro formas de administrar los agentes quimioterápicos (*119,120*):

1.- Tratamiento de inducción de la remisión en pacientes con enfermedad avanzada. Su objetivo es inducir la remisión completa de la enfermedad ó bien delimitarla para que pueda ser tratada con medidas terapéuticas locorregionales.

2.- Tratamiento complementario ó adyuvante a medidas de control local como la cirugía y/o la radioterapia. Es una modalidad que se emplea con frecuencia. Las diferentes pautas de tratamiento se seleccionan en función de las respuestas obtenidas en estudios previos.

3.- Tratamiento neoadyuvante, previo a las medidas de control local en pacientes con enfermedad localizada. Su objetivo es facilitar la realización posterior de la cirugía con menor morbilidad, facilitando la resección completa y con márgenes de seguridad. La valoración de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante es importante para establecer el pronóstico de la enfermedad y el diseño de la terapia postoperatoria.

4.- Instilación de drogas en localizaciones especiales denominadas santuarios ó reservorios de la enfermedad, como el líquido cefalorraquídeo en leucemias y linfomas. Permite alcanzar elevados niveles de concentración de éstos fármacos en el santuario, esterilizándolo así de células tumorales.

Los fármacos quimioterápicos más empleados en pacientes pediátricos están reflejados en las tablas XXX a XXXVI (*121*).

ALQUILANTES	
<b>Derivados de mostazas nitrogenadas</b>	Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalán Busulfán Clorambucil
<b>Nitrosoureas</b>	Carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU) Estreptozocina
<b>Tetrazinas-triazenos</b>	Dacarbacina (DTIC) Procarbazina Temozolamida
<b>Aziridinas</b>	Tiotepa
<b>Derivados del platino</b>	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino

Tabla XXX: Agentes alquilantes.

ANTIMETABOLITOS	
<b>Análogos del ácido fólico</b>	Metrotexato
<b>Análogos de las purinas</b>	Fludarabina Cladribina 6-Mercaptopurina Tioguanina
<b>Análogos de pirimidinas</b>	5-fluouracilo Citarabina (ARA-C) Gemcitabina
<b>Análogos de adenosina</b>	Fludarabina
<b>Derivados de Camptotecina</b>	Irinotecan Topotecan

Tabla XXXI: Fármacos antimetabolitos.

<b>EPIPODOFILOTOXINAS</b>	Etopósido (VP-16) Tenipósido (VM-26)
---------------------------	---

Tabla XXXII: Epipodofilotoxinas.

ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS	
<b>Antraciclinas</b>	Adriamicina (Doxorrubicina) Epirubicina Daunorrubicina Idarrubicina Mitoxantrona
<b>Otros antibióticos</b>	Bleomicina Mitomicina C Actinomicina D

*Tabla XXXIII: Antibióticos citostáticos.*

INHIBIDORES DE LA MITOSIS	
<b>Alcaloides de la Vinca</b>	Vincristina Vinblastina Vindesina Vinorelbina
<b>Taxanos</b>	Paclitaxel Docetaxel

*Tabla XXXIV: Inhibidores de la mitosis.*

FACTORES EXTRACELULARES	
<b>Interferones (IFN)</b>	IFN $\alpha$ -2 A IFN $\alpha$ -2 B IFN $\alpha$ -N1

*Tabla XXXV: Factores extracelulares.*

OTROS FÁRMACOS	
<b>Fármacos diana</b>	Inhibidores de la tirosina quinasa Terapia antiangiogénica Inhibidores de la farnesil transferasa Anticuerpos monoclonales
<b>Miscelánea</b>	Asparraginasa Corticoides Hidroxiurea

*Tabla XXXVI: Otros fármacos.*

### **I.11.2.- RADIOTERAPIA**

La radioterapia es uno de los tratamientos contra el cáncer más antiguos y efectivos, consiste en el uso de radiación de alta energía (electrones, rayos X, fotones) para eliminar células cancerosas.

Las radiaciones ionizantes provocan la ruptura de los enlaces físicos y químicos en las moléculas (ionización). EL ADN es dañado directamente o indirectamente por la ionización, ocasionando así la pérdida irreversible de la capacidad productiva de la célula, y eventualmente, la muerte de la misma.

En el caso de los niños, se debe tener en cuenta especialmente los efectos secundarios del mismo, diseñando así la dosis, el volumen a irradiar y la zona a tratar de forma individualizada. Se intenta evitar la radioterapia en los menores de 3 años, por el mayor riesgo de efectos secundarios graves relacionados con su desarrollo.

La radioterapia puede administrarse en combinación con la cirugía y/o la quimioterapia. Puede ser utilizada prequirúrgica (neoadyuvante), teniendo una misión citorreductora, que facilitaría la extirpación posterior, o bien postquirúrgica (adyuvante), para prevenir la recurrencia local y regional destruyendo células residuales que han quedado después de una cirugía y/o la quimioterapia.

Tiene importancia en el manejo de los tumores cerebrales, tanto en los de localización supratentorial (astrocitomas de alto grado, por ejemplo), como en los infratentoriales (meduloblastoma). Complementan la acción de la cirugía para el control local de la enfermedad, ya que no siempre se consigue una resección tumoral completa con un margen de seguridad.

Dependiendo de la localización de la fuente de irradiación, la radioterapia se clasifica en externa (fuente de irradiación externa al paciente) e interna ó braquiterapia (mediante el empleo de fuentes radioactivas encapsuladas insertadas de forma temporal o definitiva en el interior del paciente) (122).

Las modalidades de radioterapia más empleadas en pediatría son:

1. Radioterapia Conformacional: Emplea rayos dirigidos al tejido tumoral, intentando preservar los tejidos sanos. Es preciso el planeamiento del tratamiento a diario mediante TAC.

Un ejemplo es la Radioterapia de Intensidad Modulada, que modifica (modula) el tamaño, forma y fuerza del rayo de radiación para poder concentrar la dosis sobre el tumor.

La Tomoterapia una forma de Radioterapia de Intensidad Modulada que posee un megavoltaje con una habilidad de visualización de tomografía computarizada construida dentro del sistema, permitiendo la verificación automática de la dosis.

2. Irradiación Corporal Total: Se emplea como acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos en determinadas leucemias. Como su nombre indica todo el cuerpo recibe una dosis de radiación; erradica tanto las células cancerosas como las normales la médula ósea, así se suprime la respuesta inmune contra el injerto.

3. Braquiterapia (Radiación Intersticial, Radiación Interna, Radiación de Implante) consiste en la inserción de isótopos radioactivos (semillas o alambres) dentro ó cerca del tumor. La radiación se limita al tumor en distancias cortas, permitiendo el incremento de la dosis y por tanto con menor toxicidad para los tejidos sanos circundantes, a diferencia de la radioterapia externa, que debe atravesar tejidos sanos para tratar el tumor.

Esta técnica se emplea en combinación con cirugía ó sólo cuando la cirugía no es posible o no es óptima debido a la localización del tumor.

4. Radioterapia Estereotáctica: es una forma de radioterapia que emplea un rayo preciso enfocado a tratar lesiones pequeñas definidas.

El rayo de radiación utilizado se centra de forma exacta en la lesión, y protege los tejidos normales adyacentes de los efectos dañinos de radiación.

Puede ser utilizada en una dosis individual (fracción individual o radio-cirugía) o en dosis múltiples pequeñas en un tiempo establecido (5-6 semanas de duración; radioterapia hiperfraccionada). Ésta última modalidad es muy utilizada en pediatría.

5. Radiación paliativa es utilizada principalmente para el control de síntomas y no para la curación. Generalmente, las dosis utilizadas suelen ser más bajas que las dosis curativas.

Se emplea por ejemplo en casos de compresión nerviosa ó medular por metástasis, ó en el tratamiento del dolor óseo.

### **I.11.3.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El tratamiento quirúrgico es otra parte fundamental del tratamiento del cáncer. La cirugía es necesaria para (123):

1.- El diagnóstico tumoral, mediante la realización de la biopsia tumoral. Así como la determinación del estadiaje de la enfermedad.

2.- El tratamiento:

Se debe intentar realizar una cirugía oncológicamente satisfactoria, buscando la extirpación tumoral completa y evitando la diseminación del tumor en el acto quirúrgico (rotura tumoral). Además se deberán valorar los ganglios regionales afectos, para su extirpación y análisis histológico.

La cirugía es útil así mismo, para el manejo de las recurrencias locales y regionales y para la resección quirúrgica de las metástasis a distancia.

El cirujano pediátrico que realice las intervenciones quirúrgicas de los pacientes oncológicos deberá estar familiarizado con los mismos y conocer las técnicas quirúrgicas específicas, así como con los protocolos de tratamiento de estos pacientes.

3.- En la ayuda al tratamiento: Gracias a la inserción de catéteres venosos centrales, que permiten la administración de la quimioterapia intravenosa; la colocación de vías de acceso digestivo (gastrostomías, por ejemplo), que permitan la adecuada nutrición de los niños con especiales dificultades; ó por medio de cirugía paliativa, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

4.- En la reconstrucción de secuelas: en ocasiones los tratamientos empleados provocan secuelas importantes desde el punto de vista funcional ó estético. La cirugía permitirá la mejora de las mismas.

#### **I.11.4.- OTROS TRATAMIENTOS**

Además de las terapias anteriormente expuestas para el tratamiento del cáncer, son necesarios otra serie de tratamientos denominados de soporte, que van encaminados a prevenir o tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad o de su tratamiento. Estas terapias han mejorado en gran medida la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Engloban el tratamiento antiemético, transfusiones, el empleo de factores de crecimiento hematopoyético, tratamiento del dolor, accesos vasculares, y el soporte nutricional, entre otros (*124*).

## **I.12.- MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER INFANTIL**

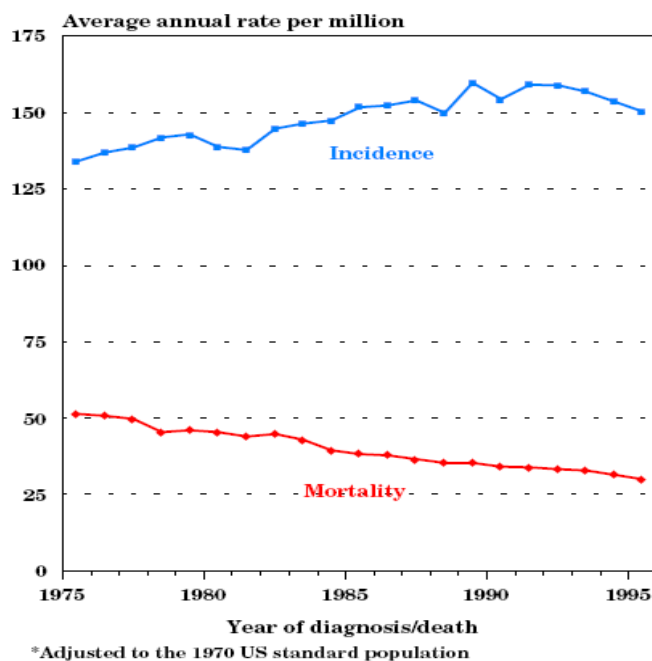
La mortalidad por cáncer infantil ha disminuido desde los años 60 hasta la actualidad en la mayoría de los países desarrollados. En los años 60 la supervivencia al cáncer infantil a cinco años en USA rondaba el 28%, llegando a alcanzar en la década de 2000 cifras de hasta el 80% (39).

Las leucemias y los tumores de sistema nervioso central causan la mayoría de las muertes entre los pacientes con cáncer en edad infantil. El resto de tumores se distribuyen del siguiente modo, según los datos recogidos por el National Center for Health Statistics en el año 2006 (39):

- Leucemias: 31%
- Tumores de SNC: 26%
- Neuroblastomas: 9%
- Tumores óseos: 8%
- Tumores de partes blandas: 6%
- Linfomas no Hodgkin: 4%
- Tumores renales: 3%
- Tumores hepáticos: 2%
- Enfermedad de Hodgkin: 1%
- Otros: 10%

Los datos del SEER americano muestran de forma gráfica cómo se ha producido un incremento moderado en la incidencia de tumores infantiles y al mismo tiempo, la mortalidad por esta causa ha disminuido progresivamente (125) (Figura 13).





*Figura 13: Tendencias en incidencia y mortalidad de cáncer infantil en EEUU, 1975-95 (125).*

Entre 1975 y 1995 el descenso en mortalidad en todos los grupos de edad y para todos los tipos de cáncer combinados descendió de forma significativa, con un descenso porcentual que oscila del 2.6 % anual. La incidencia de cáncer, por el contrario, se incrementó en un 0.8% anual (125).

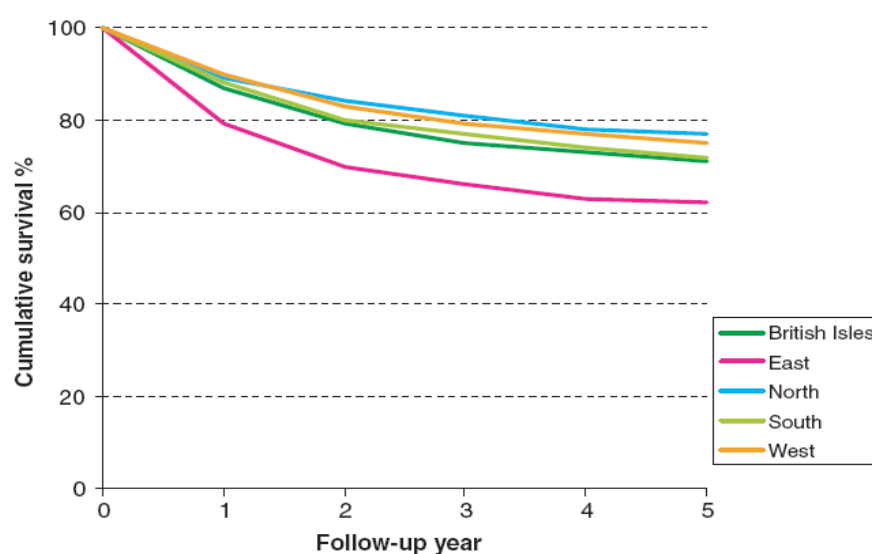
Bosetti et al en 2010 (126) en la que se incluyen datos de mortalidad recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 30 países europeos entre 1997 y 2007 reflejan la mejoría en la supervivencia a lo largo de los años estudiados. Así, comprueban cómo la supervivencia se incrementó desde el 65% en el periodo 1983-1992 hasta el 75% entre 1993 y 1997 para el global de cáncer infantil.

En los periodos 1990-1994 y 2005-2007 la mortalidad de todas las neoplasias disminuyó en la Unión Europea de 5.2 a 3.5/100.000 para los niños y de 4.3 a 2.8/100.000 en las niñas.

En este trabajo reflejan que la supervivencia de las neoplasias infantiles es similar en la mayoría de los países de Europa y en Estados Unidos; sin embargo, Europa del Este posee cifras de supervivencia algo menores. Esta afirmación coincide con lo publicado años antes por Gatta et al en 2002, que comparaba los resultados del SEER americano y el EURO CARE entre 1985 y 1989 (127).

Entre los años 1988 y 1997 la supervivencia a cinco años de los niños diagnosticados en las diferentes regiones europeas fueron de 62% en el Este, 77% en el Norte, 71% en las Islas Británicas, 72% en el Sur y 75% en el Oeste; siendo para el global de la población europea del 72% (128).

La Figura 14 pone de manifiesto de forma gráfica la diferencia en la incidencia de las diferentes zonas, siendo más marcada al comparar los países de la región del este de Europa con el resto. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).



*Figura 14: Supervivencia acumulada en Europa, por regiones entre 1988 y 97. ACISS (128).*

Estos datos reflejan, según los AA, las diferencias que existen en la adopción de los modernos protocolos de tratamiento en los diferentes países europeos y el retraso en la incorporación a los mismos por los países más orientales.

Del mismo modo, exponen las supervivencias de los diferentes países europeos que aportaron sus datos al ACCIS en este mismo periodo, comprobándose diferencias marcadas entre los mismos, aunque más similares entre los países de la misma región geográfica (129) (Figura 15).

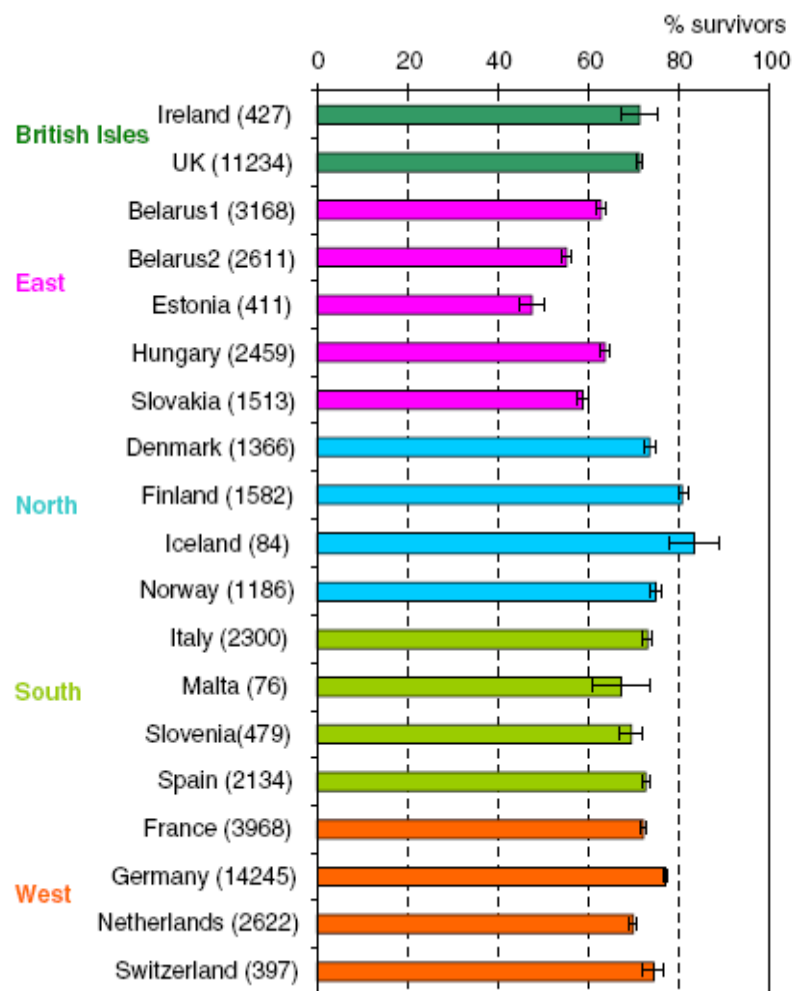


Figura 15: Supervivencia e intervalos de confianza por países europeos 1988-1997 (129).

Las diferencias observadas en la supervivencia de los distintos países europeos del registro ACCIS vienen influenciadas, según los AA, por varios factores, como pueden ser (130):

-la inclusión de tumores no malignos en los registros cuando éstos no estaban correctamente unificados.

-la realización de screening en algunas regiones, como por ejemplo los años en los que se realizó el screening de neuroblastoma en Alemania, que pudo incrementar temporalmente el diagnóstico de masas que posteriormente iban a desaparecer de forma espontánea.

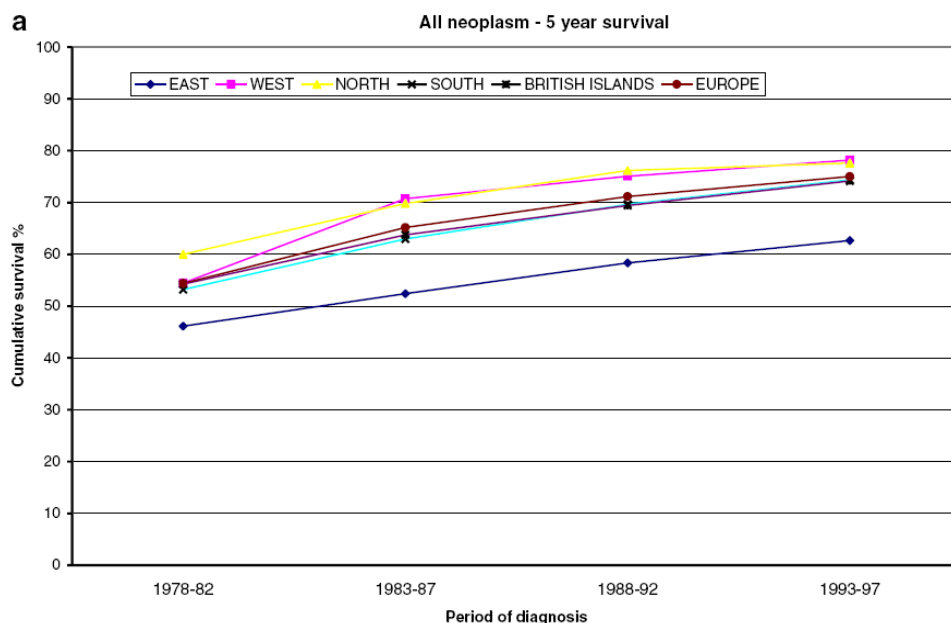
-criterios de inclusión y clasificación no claros, que permitan incluir pacientes con tumores poco agresivos en categorías de mayor grado, y por tanto, mejorar la supervivencia del grupo.

-dificultad para el seguimiento a largo plazo de los pacientes y pérdida de los mismos por migración, reglas de confidencialidad de datos de cada país particular, etc.

-infraestructura sanitaria débil que tenga como consecuencia un diagnóstico más tardío de la enfermedad tumoral, con tratamiento menos efectivo y peor supervivencia.

-participación en ensayos clínicos, que pueda mejorar la supervivencia de los pacientes incluidos en los mismos.

A lo largo del periodo de recogida de datos del ACCIS (1978-1997) la supervivencia global en Europa y por regiones creció de forma significativa, incrementándose del 54% en el período 1978-1982 al 75% en 1993-1997. El incremento fue más rápido en Europa del Este. (Figura 16). Los grupos histológicos que mayor incremento experimentaron fueron los linfomas no Hodgkin (60%) y los tumores hepáticos (32%) (130).



*Figura 16: Supervivencia a 5 años en Europa y por regiones 1978-1997 (130).*

El EUROCORE-4 agrupa los datos de 83 registros de base poblacional de 23 países europeos, y los datos recogidos entre 1995 y 2002 (131) reflejan una supervivencia global a cinco años de 81% para todos los cánceres combinados.

En 2005 el EUROCORE publicó los datos de tendencia de las supervivencias en Europa de los principales tumores infantiles en 5 regiones (Alemania occidental, Reino Unido, Europa del Este, países nórdicos y suroeste de Europa) entre 1983 y 1994.

Comprobaron que la supervivencia a 5 años en Europa se incrementó del 65% en los años 1983-85 hasta el 75% en 1992-94. Este incremento fue generalizado en todos los tipos tumorales, excepto en melanoma, osteosarcoma y carcinoma de tiroides. Las leucemias y linfomas fueron los grupos que mayor mejoría en la supervivencia experimentaron. En Europa del Este se evidenció el incremento más marcado (50% a 65%) (132).

En el caso de España, la supervivencia reportada por Peris-Bonet et al en la cohorte de pacientes diagnosticados entre 1991 y 2002 fue de 74%, con un intervalo de confianza del 95% de 72.5-75.5 (19).

Según los datos del RNTI, la supervivencia en España de los casos registrados en el periodo 1980-2002, y tras 5 años de seguimiento se incrementaron de forma importante, partiendo del 54% de supervivencia (intervalo de confianza del 95% de 51-56%) para la cohorte de niños diagnosticados entre 1980 y 1984, hasta alcanzar cifras del 76% (intervalo de confianza del 95% de 74-78%) para la cohorte 2000-2002 (18) (Figura 17).

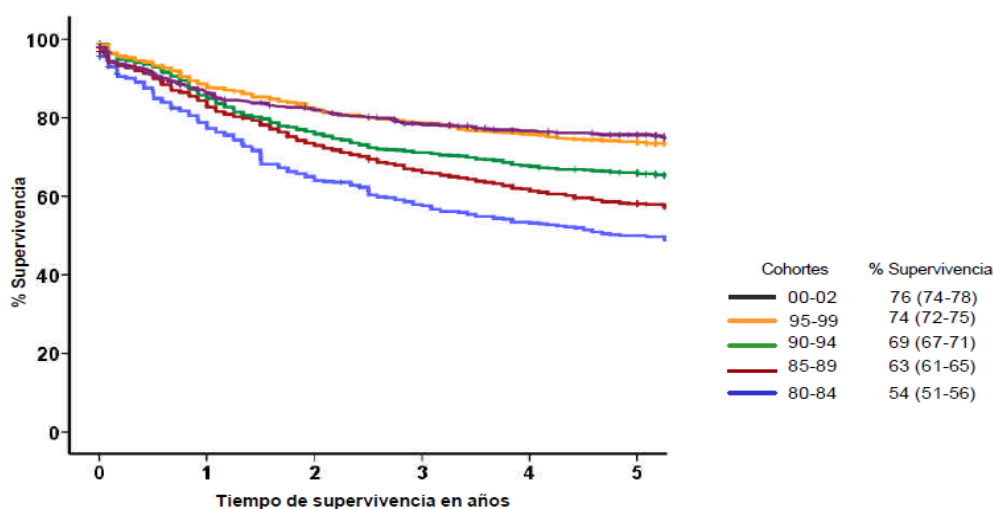


Figura 17: Supervivencia a 5 años por cohortes, RNTI 1980-2002 (18).

En la Comunidad de Madrid se estudió entre 1977 y 2001 la mortalidad infantil y adolescente por cáncer, de acuerdo con los datos publicados por el INE y el Registro de Mortalidad del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid, comprobando que en este periodo la mortalidad se redujo un 41% (133).

Este descenso es mayor en el sexo masculino, en los grupos de menor edad y para los grupos histológicos de leucemias, linfomas y tumores de SNC. Además comprueban cómo el descenso es ligeramente menor y más tardío que el alcanzado en otros países europeos ó norteamericanos. Remarcan la necesidad de ampliar el periodo de estudio e incluir datos de incidencia de cáncer infantil que permita extraer mejores conclusiones.

La supervivencia de los diversos grupos tumorales es variada. La estimación de supervivencia a cinco años en los principales grupos tumorales de los niños diagnosticados entre 2000 y 2002 (con un intervalo de confianza del 95%) según el EUROCare-4 (131) se puede ver reflejada en la siguiente tabla (Tabla XXXVII).

TIPO TUMORAL	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Ia: LLA	85.4 %
Ib: LMA	66.8 %
IIa: EH	95.2 %
IIb: LNH	82.3 %
IIC: L. Burkitt	84.4 %
III: Tumores SNC	62.8 %
IVa: Neuroblastoma	71.9 %
V: Retinoblastoma	97.5 %
VIa: Nefroblastoma	89.1 %
VIIIa: Osteosarcoma	77.3 %
VIIIc: Sarcoma de Ewing	66.5 %
IXa: RMS	69.1 %

*Tabla XXXVII: Supervivencia a 5 años, de 2000-2002 en Europa (131).*

Los grupos histológicos que reflejan mejores datos de supervivencia son los retinoblastomas y la Enfermedad de Hodgkin, siendo menor en los tumores de sistema nervioso central y la leucemia mieloide aguda.

La disminución en la mortalidad infantil por cáncer se ha visto influenciada por diferentes factores, como son la adopción de protocolos de tratamiento multidisciplinarios, con regímenes poliquimioterápicos, mejores técnicas de radioterapia, avances en el tratamiento de soporte de estos pacientes, el desarrollo de los trasplantes de médula ósea, entre otros.

El grupo de los pacientes con menos de un año de vida al diagnóstico poseen ciertas particularidades respecto a la supervivencia que merecen mención aparte.

Generalmente los lactantes poseen un pronóstico peor que el que tienen los niños de edades mayores, incluso comparando el mismo tipo histológico.

En el caso de las leucemias, la supervivencia relativa a cinco años entre los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda entre los años 1975 y 1994 se sitúa en torno al 70%, mientras que para los lactantes ésta se encuentra en torno al 35%, según los datos del SEER americano (38).

Este patrón se repite entre los rabdomiosarcomas y tumores del sistema nervioso central, especialmente en los endimomas (supervivencia en lactantes inferior al 20%) y PNET (inferior al 30%).

Una excepción es el neuroblastoma del lactante, que posee un comportamiento más favorable en el primer año de vida, de tal modo que la supervivencia a 5 años en esta edad es el 80%, mientras que en los mayores de 1 año desciende al 45%.

Otros grupos histológicos con buen pronóstico entre los lactantes con los tumores de Wilms y los retinoblastomas, con supervivencias del 86 y 90% respectivamente.



### **I.13.- SECUELAS, RECAÍDAS, SEGUNDOS TUMORES**

Anualmente se diagnostican un número elevado de pacientes pediátricos con cáncer a nivel mundial, (en Estados Unidos pueden ser más de 12.000 casos al año) y afortunadamente la supervivencia al mismo es cada vez mayor (actualmente en torno al 80% a los 5 años) (*134*). Por tanto, es fácil pensar que en la población actual se irá incrementando de forma progresiva el número de supervivientes de cáncer. Actualmente se estima que en Estados Unidos el número de supervivientes es de 270.000, lo que equivale a 1 de cada 640 adultos entre 20 y 39 años (*135*).

Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones derivadas de su enfermedad y el tratamiento de la misma que el resto de la población sana.

A lo largo de los años de seguimiento de estos niños supervivientes de cáncer puede suceder que reaparezca la enfermedad tumoral, ó que presenten efectos secundarios a medio ó largo plazo derivados del tratamiento, tanto físicos como psicológicos (*136*).

Entre los factores que intervienen en el desarrollo de efectos secundarios encontramos el tipo de neoplasia y la localización, la edad del diagnóstico, el tipo y dosis de tratamiento recibido y la presencia de factores genéticos ó de salud previos al cáncer.

Los efectos secundarios descritos en los supervivientes de cáncer han sido estudiados entre otros por el CCSS (Childhood Cancer Survivor Study) de Norteamérica y el BCCSS (British Childhood Cancer Survivor Study) (*136,137*).

En torno al 60% de los supervivientes a largo plazo pueden experimentar al menos una morbilidad asociada al tratamiento, y en torno al 30% puede tener un trastorno de salud significativo (*135,138,139*).

Los supervivientes a las neoplasias infantiles pueden desarrollar en los años posteriores déficits de crecimiento y desarrollo, disfunción neurocognitiva, trastornos

cardiovasculares, endocrinológicos, renales, gastrointestinales, secuelas músculo-esqueléticas ó segundas neoplasias, entre otros (*141,142*).

Estos pacientes tienen un riesgo 6 veces mayor que la población general de desarrollar una segunda neoplasia. Los tumores más frecuentes que pueden presentar son cáncer de mama, tiroides u óseos, así como mielodisplasia ó leucemia mieloide aguda.

Entre los factores que influyen en su desarrollo están los agentes alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa y la radioterapia, especialmente si éstos se combinan (*139,141,142*). La combinación de radioterapia y procarbicina, por ejemplo, incrementa el riesgo del desarrollo posterior de sarcomas de partes blandas en los pacientes supervivientes (*143*).

Existe un especial interés por determinar las dosis acumuladas máximas de quimioterápicos que pueden recibir los niños con cáncer, para así conseguir tratar y curar su enfermedad, pero sin incrementar el riesgo de presentar segundas neoplasias. Klein et al, por ejemplo, de acuerdo con los datos del Registro Alemán de Cáncer infantil, encontraron que las altas dosis de ciclofosfamida (más de  $8\text{g/m}^2$ ), cisplatino (más de  $435\text{mg/m}^2$ ) y mercaptopurina (más de  $5\text{g/m}^2$ ) incrementaban el riesgo de presentar segundas neoplasias en estos pacientes (*144*).

Al mismo tiempo, debe tenerse en cuenta que un importante porcentaje de pacientes pediátricos poseen factores de predisposición genética que intervienen de forma marcada en el desarrollo de segundas neoplasias, como por ejemplo los afectos de retinoblastoma genético, que pueden desarrollar sarcomas u otros tumores a lo largo de su vida (*140*).

El osteosarcoma es el más frecuente de los segundos tumores que pueden presentar los niños tratados de cáncer en los siguientes 20 años. Los que poseen mayor riesgo de su desarrollo son los pacientes afectos de retinoblastoma, sarcoma de Ewing y sarcomas de partes blandas (*145*).

Las secuelas neurocognitivas pueden aparecer en relación con el empleo de la radioterapia, altas dosis de metotrexato ó la terapia intratecal con metotrexato y/o citarabina. Los principales factores de riesgo relacionados son la dosis de radiación, la edad precoz al inicio de la radioterapia, tratamiento conjunto con radioterapia y quimioterapia sistémica o intratecal y el sexo femenino (*140,141,146*).

Las manifestaciones cardiovasculares como miocardiopatía, pericarditis y insuficiencia cardíaca congestiva se relacionan estrechamente con la dosis acumulada de antraciclinas y la radioterapia mediastínica, que a su vez interviene en el desarrollo de patología coronaria en estos pacientes (*140,141*).

Los efectos secundarios pulmonares de la radioterapia son principalmente la fibrosis pulmonar, neumonitis ó en el caso de irradiación de la caja torácica en edades precoces la presencia de patología pulmonar restrictiva por hipocrecimiento de la misma. Fármacos como la bleomicina, carmustina y lomustina se relacionan con la fibrosis pulmonar, principalmente si se administran junto con radioterapia (*140,141*).

En los supervivientes de tumores de SNC y leucemias se puede observar hasta en el 15% de los casos un retraso severo del crecimiento, en relación con la irradiación hipotalámica-hipofisaria en edades precoces, y con el empleo de agentes quimioterápicos. Se pueden producir trastornos en la función gonadal de estos pacientes, en relación con la cirugía, radiación ó agentes alquilantes tanto en varones como en mujeres (*139-141*).

Es importante, por tanto, conocer los efectos a largo plazo de las terapias empleadas en los niños afectos de cáncer, para poder estar alerta acerca de los signos ó síntomas que pueden presentar en el seguimiento posterior. Existen guías para el manejo y control de los pacientes que superan una enfermedad tumoral, como las elaboradas por el COG (Children's Oncology Group) ó el SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (*147*).

## **II. - OBJETIVOS**

## II.- OBJETIVOS

El cáncer infantil es una enfermedad poco frecuente, pero de gran importancia debido a la morbilidad que la acompaña y a la repercusión sobre la esperanza de vida de estos niños.

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto variaciones en cuanto a la incidencia del cáncer a lo largo de las últimas décadas, así como en la distribución por raza, edad y sexo.

Se han determinado la existencia de factores predisponentes para el desarrollo de éstas neoplasias, asociadas a síndromes genéticos ó a factores ambientales.

El conocimiento de la posible predisposición individual, así como de los síntomas más comunes al debut de la enfermedad, serán de utilidad para los pediatras que atienden a estos niños, y así permitir el diagnóstico precoz de esta patología.

Actualmente los pacientes afectos de una neoplasia infantil poseen una supervivencia elevada en los países desarrollados, que se ha incrementado a lo largo de los últimos años gracias a los avances en el diagnóstico y tratamientos empleados.

Los objetivos propuestos para la realización de este trabajo son los siguientes:

- 1.-** Determinar la tendencia del número de casos diagnosticados y atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga entre 1980 y 2006, para el global de tumores sólidos y por subgrupos.
- 2.-** Describir las características de los tumores que presentaron estos pacientes.
- 3.-** Conocer las características socio-demográficas de los niños tratados.
- 4.-** Describir los síntomas iniciales al diagnóstico.
- 5.-** Establecer el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico tumoral.
- 6.-** Conocer la supervivencia global y libre de eventos para el total de tumores y por subgrupos tumorales.
- 7.-** Conocer los factores asociados a la supervivencia.

### **III.-MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, con casos históricos de pacientes pediátricos afectos de tumores sólidos diagnosticados y atendidos en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Materno-Infantil de Málaga desde 1980 hasta 2006.

#### **III.1.- PERIODO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El periodo de estudio comienza en 1980, fecha en la que se pone en marcha la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Materno Infantil Carlos Haya de Málaga y concluye en diciembre del año 2006.

Se han incluido los pacientes de edades comprendidas entre 0 y 14 años diagnosticados y tratados en nuestra Unidad de neoplasias sólidas en estos 27 años de estudio. El periodo de seguimiento de estos pacientes se ha prolongado hasta diciembre de 2009.

No se incluyen leucemias, linfomas, tumores benignos ni histiocitosis.



### III.2.- METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de neoplasia sólida dentro del periodo del estudio.

Se elaboró una tabla de recogida de datos con las diferentes variables a estudio. De cada paciente se recogieron los datos siguientes:

1.- Número de historia clínica

2.- Fecha de nacimiento

3.- Sexo

4.- Raza:

Las diferentes tipos raciales registrados fueron la raza caucásica, la árabe, la raza negra, la asiática u otras.

En ocasiones este dato se obtenía a partir de la exploración física del paciente, en otros casos se conoce a través de los datos de filiación (nombre y apellidos) y la procedencia del paciente. En determinados casos fue imposible determinar este dato a partir de la historia clínica.

5.- Lugar de residencia ó procedencia del paciente:

Se establecieron diferentes áreas de procedencia de los pacientes, siendo éstas las comarcas en las que se divide la provincia de Málaga (Málaga, Axarquía, Ronda, Antequera, Marbella, Valle del Guadalhorce), así como las áreas de influencia de nuestro Centro Hospitalario (Campo de Gibraltar, Melilla y Marruecos).

6.- Fecha de diagnóstico:

Momento en el que el paciente se diagnostica, ya sea por medio de la exploración física ó mediante las pruebas complementarias oportunas (técnicas de imagen, analíticas ó anatomía patológica).

7.- Edad al diagnóstico:

Edad del paciente en el momento en el que se diagnostica de la enfermedad oncológica, expresada en años.

8.- Tiempo de evolución hasta diagnóstico:

Días de evolución de la sintomatología que acompaña a la enfermedad hasta que ésta se diagnostica.

9.- Síntomas iniciales:

Las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico o durante el tiempo previo al mismo que se reflejaron en la anamnesis inicial al diagnóstico.

Las opciones recogidas fueron:

- Tumoración (excepto adenopatía)
- Adenopatía
- Fiebre
- Astenia, anorexia y/ó pérdida de peso
- Dolor osteoarticular
- Claudicación de la marcha
- Abdominalgia
- Cefalea
- Focalidad neurológica (parálisis motora, convulsiones, etc)
- Vómitos

- Alteraciones endocrinas (déficits hormonales, hiperproducción hormonal, etc)
- Otros

#### 10.- Tipo y subtipo histológico:

De acuerdo con la clasificación internacional de tumores infantiles de la “International Classification of Childhood Cancer” (ICCC-3) de 2005 (**93**) (expuesta previamente en el apartado de introducción), se clasificó cada paciente dentro del grupo y subgrupo histológico correspondiente, empleando la misma nomenclatura y numeración internacional.

En nuestro estudio se recogen los datos de los pacientes afectos de neoplasia sólida atendidos por la Unidad de Oncología Infantil de nuestro Centro, por lo que las leucemias y los linfomas (grupos I y II) quedan excluidos de nuestro análisis.

#### 11.- Localización del tumor primario:

La localización del tumor primario se designó del siguiente modo para permitir su análisis estadístico posterior:

- Intracraneal supratentorial:
  - Cerebro (lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital)
  - Ventrículos (excepto IV ventrículo)
- Intracraneal infratentorial:
  - Cerebelo
  - Tronco-encéfalo
- Intracraneal en la línea media:
  - Hipófisis, bolsa de Rathke, silla turca
  - Glándula pineal
  - Quiasma y vías ópticas
- Médula espinal
- Cara
- Cuello

- Mediastino
- Tórax
- Abdomen
- Gónadas
- Extremidades
- Pelvis

## 12.- Factores predisponentes:

Determinar mediante la revisión de los antecedentes personales o familiares registrados en la historia clínica del paciente, la existencia o no de factores reconocidos como predisponentes de cáncer infantil.

Se registraron los siguientes factores reconocidos en la bibliografía como relacionados con el desarrollo de neoplasias sólidas en los niños:

- Tumores del SNC:
  - Radiaciones ionizantes
  - NF-1
  - Esclerosis Tuberosa
  - Li-Fraumeni
  - Síndrome de Turcot
- Osteosarcoma:
  - Radiaciones ionizantes
  - Fármacos quimioterápicos alquilantes
  - Li-Fraumeni, Retinoblastoma hereditario
- Sarcoma de Ewing:
  - Raza caucásica
- Retinoblastoma:
  - Retinoblastoma bilateral en los padres
  - Delección 13q-

- Tumor de Wilms:
  - Aniridia
  - Síndrome WARG
  - Perlman
  - Denys-Drash
  - Beckwith-Wiedeman
  
- Rhabdomyosarcoma:
  - Li-Fraumeni
  - NF-1
  - Malformaciones congénitas
  
- Hepatoblastoma:
  - Beckwith-Wiedeman
  - Hemihipertrofia
  - Síndrome de Gardner
  - Poliposis adenomatosa familiar
  
- Tumores de células germinales:
  - Criptorquidia

### 13.- Estadio:

Existen diferentes criterios de estadiaje de la enfermedad tumoral, dependiendo del tipo histológico. Generalmente se clasifican en estadios I al IV, siendo I el más localizado y IV en el que presenta enfermedad metastásica al diagnóstico.

Estos criterios de estadiaje son uniformes entre los diferentes centros y países que atienden a estos pacientes, pudiendo así comparar los resultados terapéuticos en los distintos estadios de la enfermedad.

En las historias de algunos pacientes no se disponía de datos suficientes para el estadiaje de la enfermedad. En estos casos, el estadio se denominará como “desconocido”.

Los sistemas de estadiaje empleados son los aceptados internacionalmente y previamente explicados en el apartado correspondiente en la introducción.

#### 14.- Metástasis:

Presencia o no de metástasis al diagnóstico y localización de las mismas (pueden ser única ó múltiples).

- Intracraneal
- Medula espinal
- Médula ósea
- Hueso
- Hígado
- Pulmón
- Ganglios linfáticos
- Otras localizaciones

#### 15.- Estado actual:

Se registró la situación clínica del paciente al momento del cierre del estudio, que fue diciembre de 2009, ó bien en la fecha de última actualización de su situación (ya sea por pérdida del paciente ó fallecimiento).

Los pacientes podían encontrarse:

- VLE (vivo libre de enfermedad)
- VCE (vivo con enfermedad)
- Fallecido
- Perdido/desconocido

Se define como “*evento*” la recaída de la enfermedad (tanto local como metastásica) ó la aparición de un segundo tumor.

Se registraron en la base de datos la fecha del evento ocurrido al paciente, la fecha de éxitus y la fecha de la última actualización disponible de su situación clínica.

De este modo pudimos calcular la supervivencia global de cada paciente (tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento ó la última actualización de su estado) y la supervivencia libre de eventos (tiempo en meses desde el diagnóstico hasta que ocurre un evento).

### III.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### a) Análisis descriptivo

Para describir las variables más relevantes del estudio y comparar algunas de ellas, se han construido tablas de frecuencias absolutas y relativas o tablas de contingencia (también llamadas tablas de doble entrada) y se han representado sus distribuciones mediante gráficos como diagramas de barras, diagramas de barras apiladas o diagramas de cajas.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico tumoral se ha resumido, tanto por tipo histológico como por períodos de tiempo (la duración total del estudio dividida en tres intervalos de nueve años), mediante la media y la mediana (segundo cuartil de la distribución). Para comparar las medias totales de los tres períodos temporales, se ha llevado a cabo un test de análisis de la varianza.

#### b) Análisis de tendencias

La evaluación de las tendencias temporales del número anual de casos diagnosticados se ha realizado a través de un modelo de regresión lineal ajustado tras la representación mediante un gráfico de dispersión y no aparecer tendencias curvilíneas. Una vez ajustado el modelo la pendiente estimada proporciona el cambio promedio anual de casos atendidos.

#### c) Análisis de supervivencia

Con el objetivo de estudiar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta la ocurrencia de un evento de interés que puede ser la muerte o la presencia de recidiva se han utilizado distintos métodos estadísticos de estimación de la supervivencia.

En primer lugar, se ha usado el método de Kaplan-Meier que consiste en el cálculo, para cada momento del tiempo en el que se produce al menos un evento, de la probabilidad de sobrevivir a ese tiempo. Son probabilidades condicionadas por lo que



multiplicándolas se obtienen las probabilidades de supervivencia en cualquier momento del tiempo. Estas probabilidades, junto con sus tiempos correspondientes, se suelen representar en un sistema de ejes bidimensional dando lugar a la curva de supervivencia de Kaplan-Meier que es una curva no creciente, es decir, o decrece, lo que ocurre en los momentos en que se producen eventos, o permanece constante, cuando no hay eventos.

Cuando es de interés estudiar la supervivencia en dos o más grupos de enfermos se lleva a cabo un test estadístico que los compare. En este caso, se ha utilizado el test log-rank, cuya hipótesis nula establece la igualdad en la supervivencia de los diferentes grupos. A partir de dicha hipótesis, y en cada momento en que se produce al menos un evento, se calculan los eventos esperados en cada uno de los grupos, de forma que para cada momento de fallo se tienen los eventos observados y esperados en cada uno de los grupos. Sumando ambos, para cada momento del tiempo, se obtienen una suma de eventos observados y esperados en cada grupo de comparación y a partir de ellos se construye el estadístico de contraste

$$\frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \dots + \frac{(O_k - E_k)^2}{E_k}$$

donde  $O_i$  y  $E_i$  representan las sumas de los valores observados y esperados, respectivamente, de cualquier grupo y  $k$  el número de grupos a comparar. Este estadístico sigue una chi-cuadrado con  $k - 1$  grados de libertad.

Por último, también se ha utilizado un método de regresión para análisis de supervivencia que permite no solo la comparación entre grupos sino el cálculo de las razones de riesgos instantáneos entre cualquier pareja de grupos. El modelo utilizado es el denominado modelo de Cox o modelo de riesgos proporcionales

$$\lambda(t) = e^{\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p} \lambda_0(t)$$

donde  $\lambda(t)$  representa el riesgo instantáneo (*hazard*) de evento.

El modelo de Cox tiene dos componentes: la función  $\lambda_0(t)$ , llamada función de riesgo base (*baseline hazard function*), que es una función dependiente del tiempo y que no contiene ningún parámetro a estimar, y el componente  $e^{\beta x}$  donde está el parámetro  $\beta$  a estimar. Por tanto, se dice que este modelo es semi-paramétrico.

Los parámetros del modelo se estiman por un método de verosimilitud parcial y los coeficientes se interpretan en términos de logaritmo de cociente de riesgos instantáneos (hazards ratio) por lo que la exponencial de las estimaciones de los parámetros serán estimaciones de los cocientes de riesgos instantáneos.

## **IV.- RESULTADOS**

## IV.- RESULTADOS

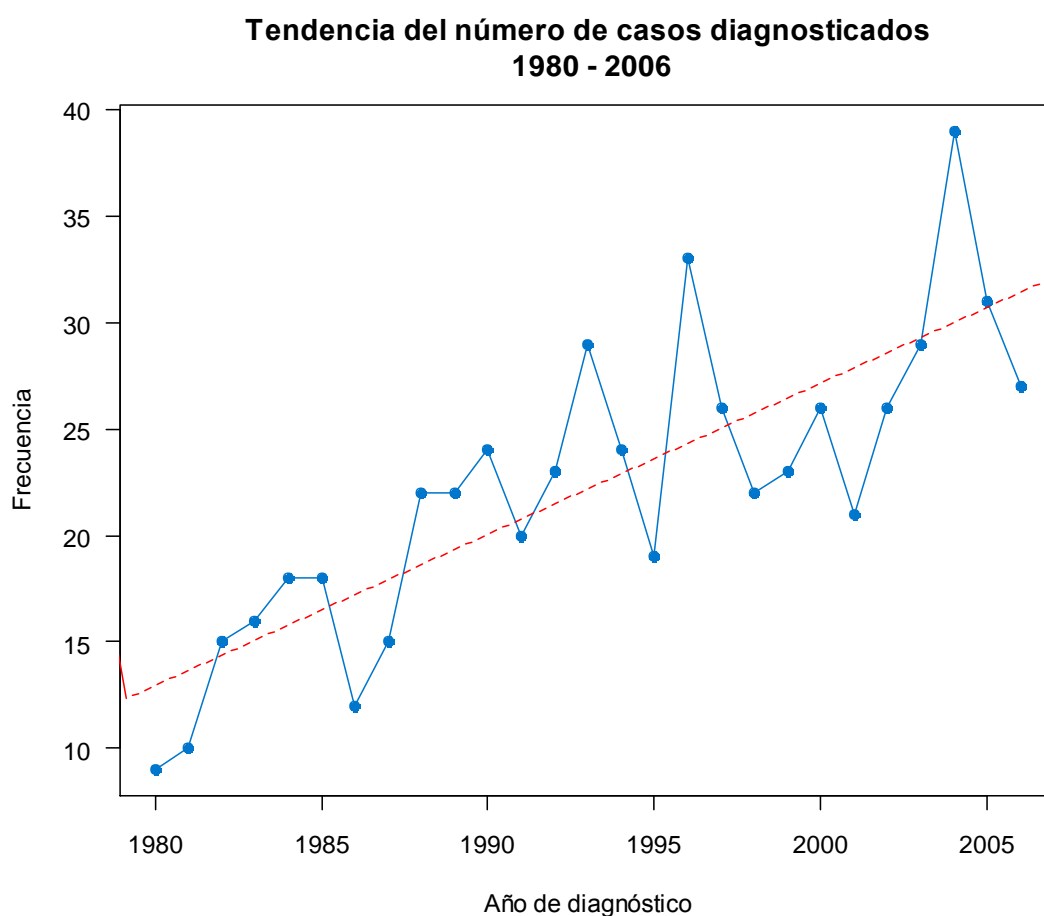
### IV.1.- ESTUDIO DE LA TENDENCIA DEL NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS Y ATENDIDOS EN LA UNIDAD A LO LARGO DE LOS 27 AÑOS DE ESTUDIO (1980-2006); PARA EL GLOBAL DE TUMORES Y POR SUBGRUPOS

#### IV.1.1.- CASOS DIAGNOSTICADOS: TOTAL Y ANUAL, Y TENDENCIAS

En los 27 años de estudio fueron diagnosticados y tratados de tumores sólidos en la Unidad de Oncología Infantil de Málaga un total de 599 pacientes. La media fue de 22.18 casos nuevos al año, con una mediana de 22 casos (Tabla XXXVIII y Figura 18).

Año de diagnóstico	n
1980	9
1981	10
1982	15
1983	16
1984	18
1985	18
1986	12
1987	15
1988	22
1989	22
1990	24
1991	20
1992	23
1993	29
1994	24
1995	19
1996	33
1997	26
1998	22
1999	23
2000	26
2001	21
2002	26
2003	29
2004	39
2005	31
2006	27
<b>Total</b>	<b>599</b>

*Tabla XXXVIII: Número de pacientes anuales.*



*Figura 18: Tendencia del número de pacientes anuales*

Analizando los datos comprobamos cómo se ha producido un incremento paulatino en el número de pacientes atendidos en la Unidad, desde los 9 ó 10 niños de los primeros años, hasta situarse en torno a los 30 pacientes anuales (incluso 39 en el año 2004) en los últimos años del periodo analizado.

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos diagnosticados por año (Figura 18) se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.71, es decir, que hay un incremento promedio de 7 casos por cada 10 años transcurridos. Esta asociación es significativa y el intervalo de confianza para dicho aumento promedio anual es (0.51 - 0.91).

#### IV.1.2.- NÚMERO DE CASOS EN CADA SUBGRUPO DE TUMORES: TOTAL Y ANUALMENTE

Los 599 pacientes del estudio se distribuyen por histologías del modo expresado en la Tabla XXXIX, siendo los grupos más numerosos los de tumores de SNC y neuroblastomas, y los menos frecuentes el retinoblastoma y tumores hepáticos.

	Tipo histológico	n
<b>III</b>	Tumores de SNC	189
<b>IV</b>	Neuroblastoma y otros SNS	107
<b>V</b>	Retinoblastoma	17
<b>VI</b>	Tumor renal	52
<b>VII</b>	Tumor hepático	8
<b>VIII</b>	Tumor óseo maligno	46
<b>IX</b>	Sarcoma de partes blandas	70
<b>X</b>	T. de células germinales, t. trofoblástico y otros t. gonadales	83
<b>XI</b>	Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	27
<b>Total</b>		<b>599</b>

*Tabla XXXIX: Número de pacientes por histologías.*

Hemos analizado la evolución anual del número de pacientes en cada una de las histologías (Tablas de XL a XLVIII y Figuras de 19 a 27).

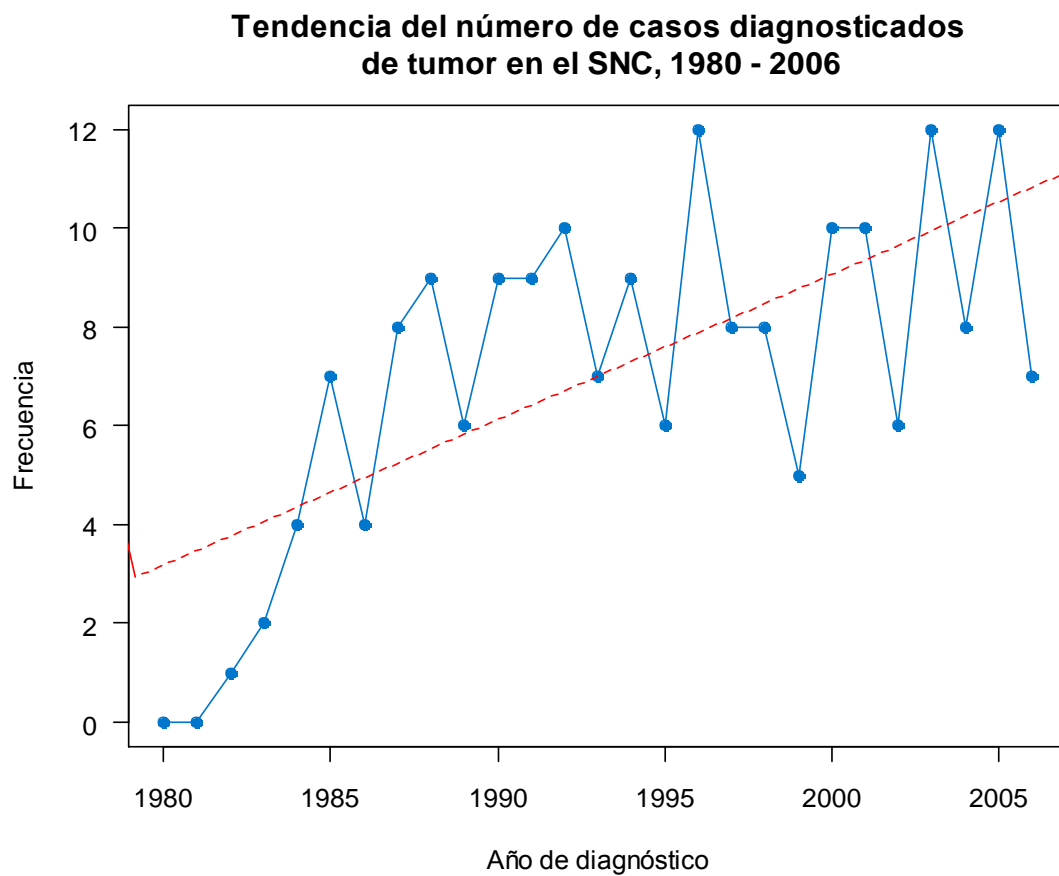
a) Tumores del Sistema Nervioso Central

En el caso de los tumores de SNC (Tabla XL), el número medio de pacientes diagnosticados, tratados y seguidos por nuestra Unidad es de 7 al año, con una mediana de 8 casos.

La frecuencia de presentación de este grupo histológico ha experimentado un incremento marcado a lo largo de primeros 10 años del estudio, estabilizándose a partir de entonces (Tabla XL y Figura 19).

Año de diagnóstico	Tumor de SNC
1980	0
1981	0
1982	1
1983	2
1984	4
1985	7
1986	4
1987	8
1988	9
1989	6
1990	9
1991	9
1992	10
1993	7
1994	9
1995	6
1996	12
1997	8
1998	8
1999	5
2000	10
2001	10
2002	6
2003	12
2004	8
2005	12
2006	7
<b>Total</b>	<b>189</b>

*Tabla XL: Casos diagnosticados anualmente de tumor de SNC.*



*Figura 19: Casos diagnosticados anualmente y tendencias de tumores de SNC.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.29. Esta asociación es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (0.17, 0.42).



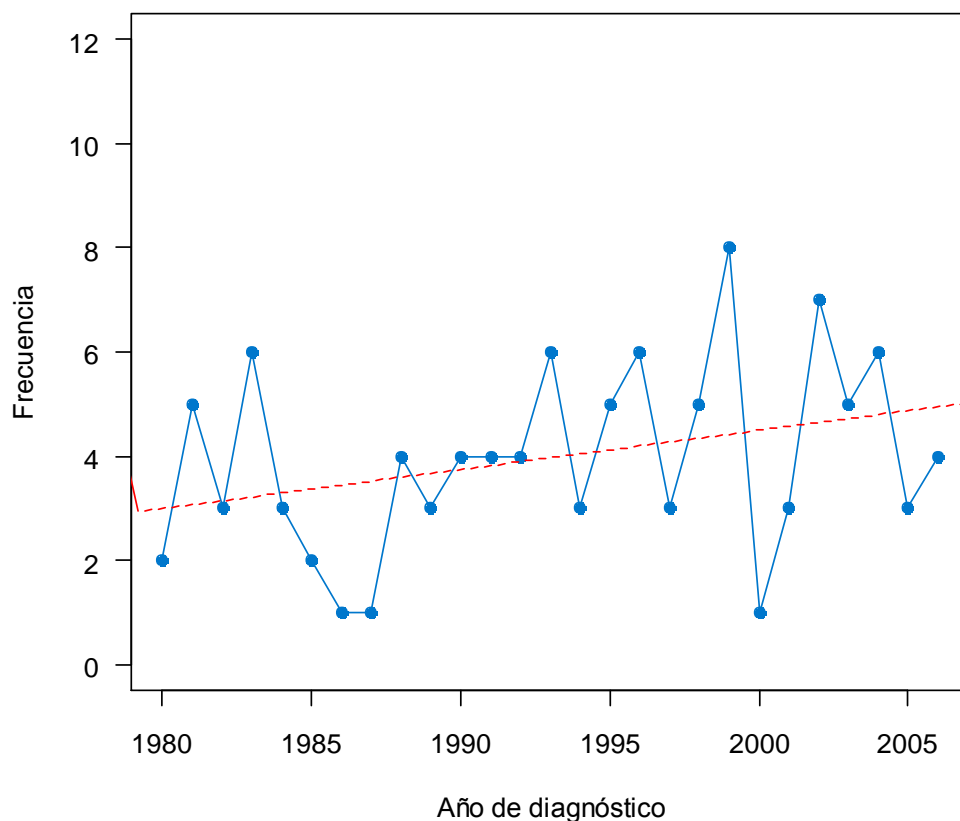
b) Tumores del Sistema Nervioso Simpático

Los tumores de SNS tienen una distribución uniforme, con una media de 3.96 casos nuevos al año y una mediana de 4 casos (Tabla XLI y Figura 20).

Año de diagnóstico	Neuroblastoma y otros SNS
1980	2
1981	5
1982	3
1983	6
1984	3
1985	2
1986	1
1987	1
1988	4
1989	3
1990	4
1991	4
1992	4
1993	6
1994	3
1995	5
1996	6
1997	3
1998	5
1999	8
2000	1
2001	3
2002	7
2003	5
2004	6
2005	3
2006	4
<b>Total</b>	<b>107</b>

*Tabla XLI: Casos diagnosticados anualmente de tumor de SNS.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de neuroblastoma y otros SNS, 1980 - 2006



*Figura 20: Casos diagnosticados anualmente de tumor de SNS.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.075. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.01, 0.16).

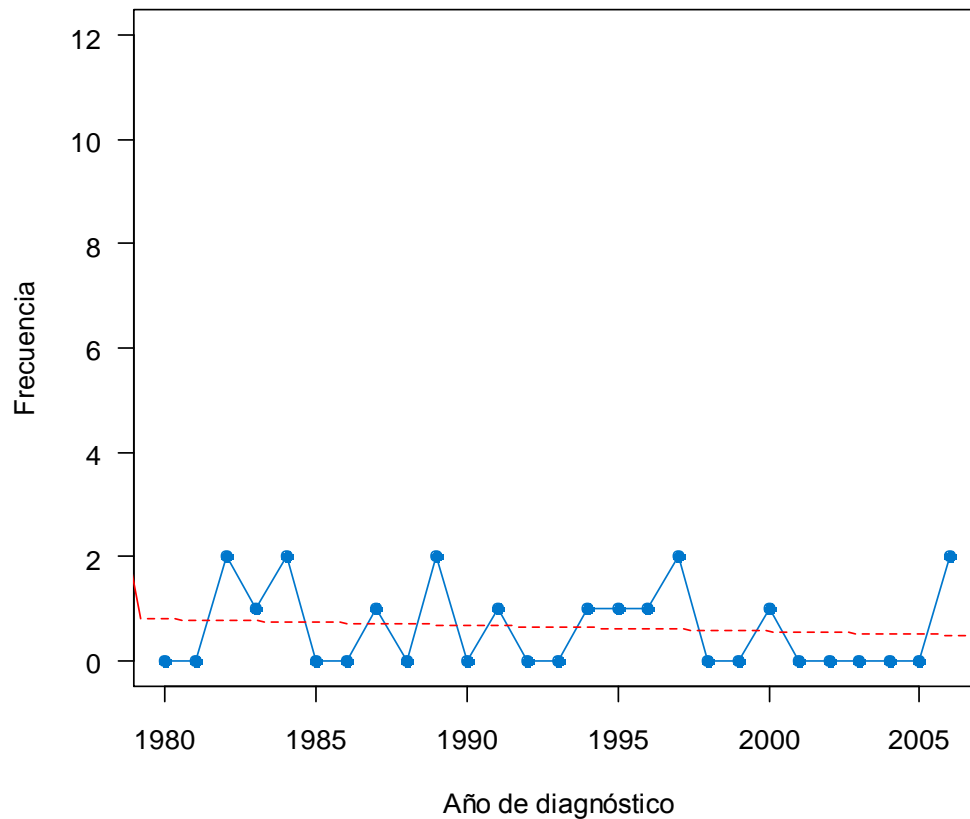
c) Retinoblastoma

Los retinoblastomas se distribuyen uniformemente a lo largo de los años. El número de casos anuales oscila entre 0 y 2 al año, con una media de 0.63 casos/año y una mediana de 0 (Tabla XLII y Figura 21).

Año de diagnóstico	Retinoblastoma
1980	0
1981	0
1982	2
1983	1
1984	2
1985	0
1986	0
1987	1
1988	0
1989	2
1990	0
1991	1
1992	0
1993	0
1994	1
1995	1
1996	1
1997	2
1998	0
1999	0
2000	1
2001	0
2002	0
2003	0
2004	0
2005	0
2006	2
<b>Total</b>	<b>17</b>

*Tabla XLII: Casos diagnosticados anualmente de retinoblastoma.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de retinoblastoma, 1980 - 2006



*Figura 21: Casos diagnosticados anualmente de retinoblastoma.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es -0.012. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.15, -0.08).

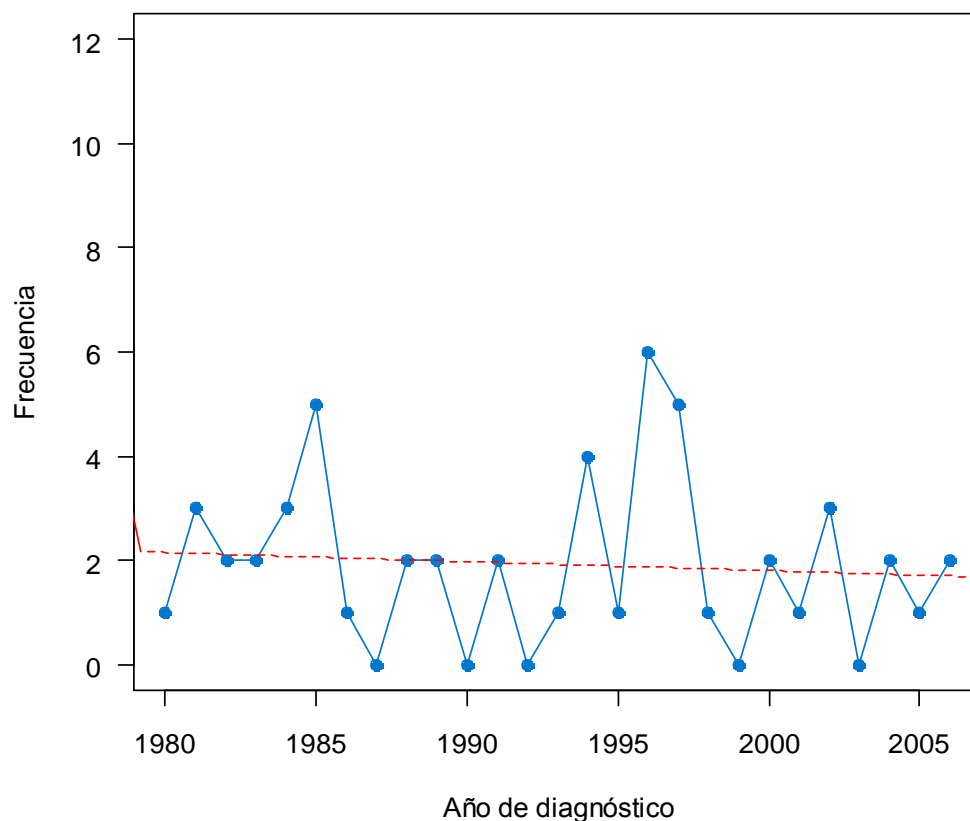
d) Tumores renales

Los tumores renales se han mantenido con una media de casi dos casos anuales (1.93 casos/año), teniendo una frecuencia de presentación mayor en los años 1985, 1996 y 1997, con 5 y 6 casos. La mediana es de 2 casos (Tabla XLIII y Figura 22).

Año de diagnóstico	Tumor renal
1980	1
1981	3
1982	2
1983	2
1984	3
1985	5
1986	1
1987	0
1988	2
1989	2
1990	0
1991	2
1992	0
1993	1
1994	4
1995	1
1996	6
1997	5
1998	1
1999	0
2000	2
2001	1
2002	3
2003	0
2004	2
2005	1
2006	2
<b>Total</b>	<b>52</b>

*Tabla XLIII: Casos diagnosticados anualmente de tumor renal.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de tumor renal, 1980 - 2006



*Figura 22: Casos diagnosticados anualmente de tumor renal.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es -0.018. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.1, -0.06).

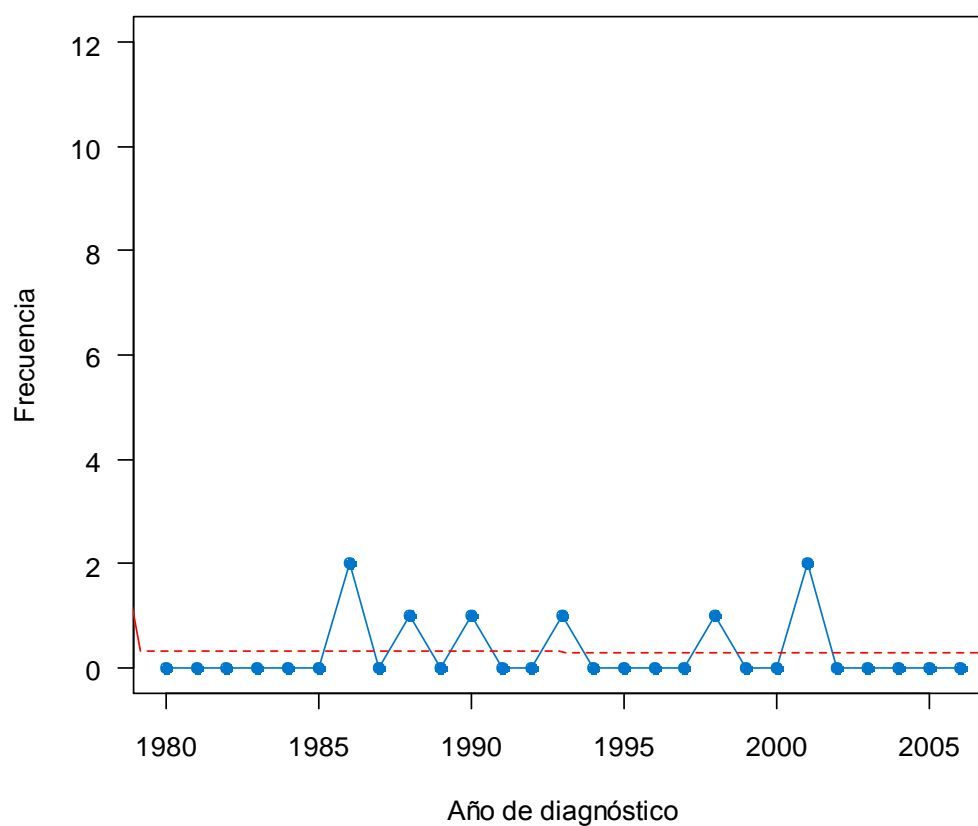
e) Tumores hepáticos

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en la población pediátrica. En nuestra muestra solo encontramos 8 casos en los 27 años del estudio, manteniéndose estable la frecuencia de presentación de los mismos a lo largo de los años. La media es de 0.30 casos/año (Tabla XLIV y Figura 23).

Año de diagnóstico	Tumor hepático
1980	0
1981	0
1982	0
1983	0
1984	0
1985	0
1986	2
1987	0
1988	1
1989	0
1990	1
1991	0
1992	0
1993	1
1994	0
1995	0
1996	0
1997	0
1998	1
1999	0
2000	0
2001	2
2002	0
2003	0
2004	0
2005	0
2006	0
<b>Total</b>	<b>8</b>

*Tabla XLIV: Casos diagnosticados anualmente de tumor hepático.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de tumor hepático, 1980 - 2006



*Figura 23: Casos diagnosticados anualmente de tumor hepático.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es -0.001. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.03, 0.03).



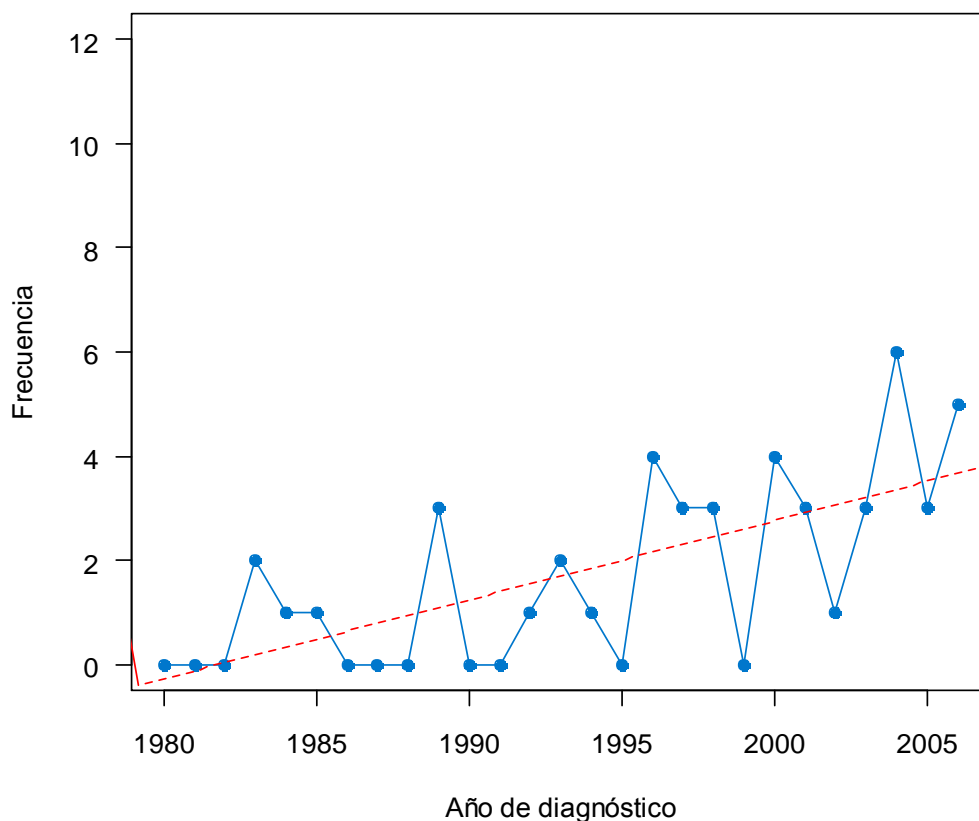
f) Tumores óseos malignos

Los tumores óseos malignos se han presentado con una frecuencia media de 1.70 casos nuevos anuales y una mediana de 1. Se comprueba cómo tiende a aumentar ésta frecuencia a lo largo de los años, de tal modo que en el periodo 1980-1995 la media anual es de 0.62 casos nuevos, mientras que en el periodo 1996-2006 la media de presentación es de 3.18 casos anuales (Tabla XLV y Figura 24).

Año de diagnóstico	Tumor óseo maligno
1980	0
1981	0
1982	0
1983	2
1984	1
1985	1
1986	0
1987	0
1988	0
1989	3
1990	0
1991	0
1992	1
1993	2
1994	1
1995	0
1996	4
1997	3
1998	3
1999	0
2000	4
2001	3
2002	1
2003	3
2004	6
2005	3
2006	5
<b>Total</b>	<b>46</b>

*Tabla XLV: Casos diagnosticados anualmente de tumor óseo.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de tumor óseo maligno, 1980 - 2006



*Figura 24: Casos diagnosticados anualmente de tumor óseo.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.15. Esta asociación es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (0.08, 0.21).

g) Sarcomas de partes blandas

Los sarcomas de partes blandas se presentan con una media de 2.63 casos nuevos al año, con una mediana de 2 (Tabla XLVI y Figura 25).

Año de diagnóstico	Sarcomas de partes blandas
1980	5
1981	1
1982	3
1983	1
1984	0
1985	2
1986	2
1987	3
1988	1
1989	1
1990	4
1991	3
1992	4
1993	4
1994	1
1995	4
1996	3
1997	2
1998	0
1999	2
2000	4
2001	2
2002	1
2003	6
2004	3
2005	7
2006	2
<b>Total</b>	<b>71</b>

*Tabla XLVI: Casos diagnosticados anualmente de SPB.*

### Tendencia del número de casos diagnosticados de sarcoma de partes blandas, 1980 - 2006

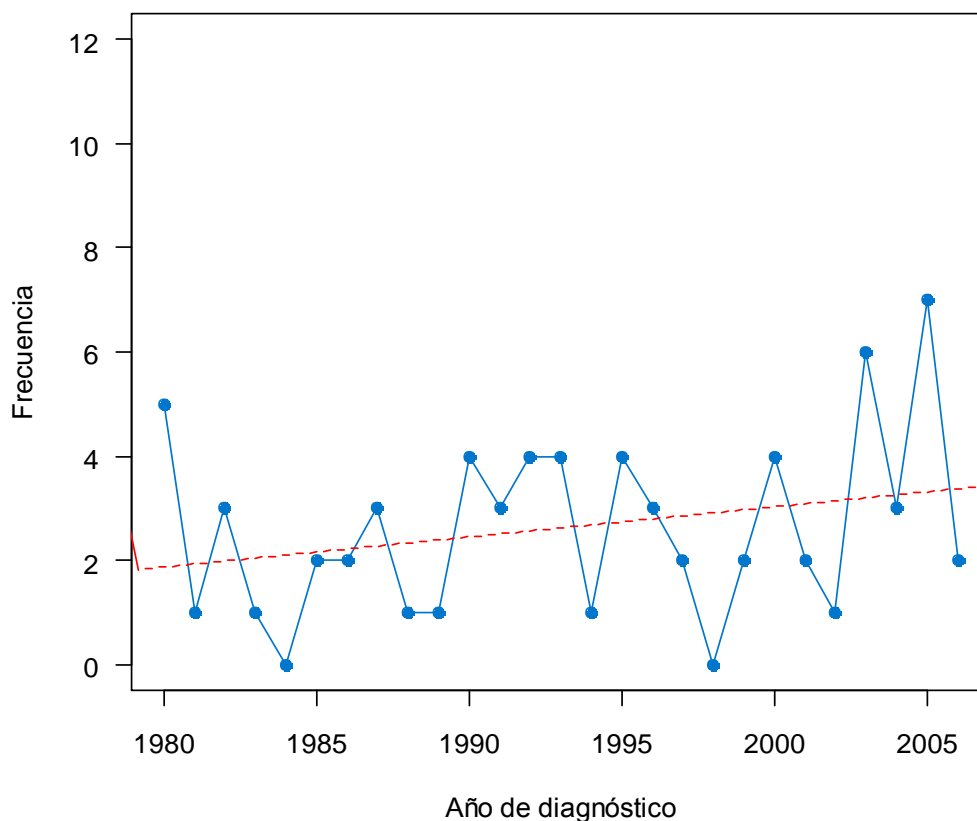


Figura 25: Casos diagnosticados anualmente de SPB.

En los últimos 7 años del periodo estudiado se detecta un ligero incremento de la media de casos registrados, de tal modo que la media de este periodo es de 3.57 casos nuevos al año, siendo en los primeros 20 años de 2.3 casos nuevos anuales.

Sin embargo, al realizar un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.06. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.02, 0.14).

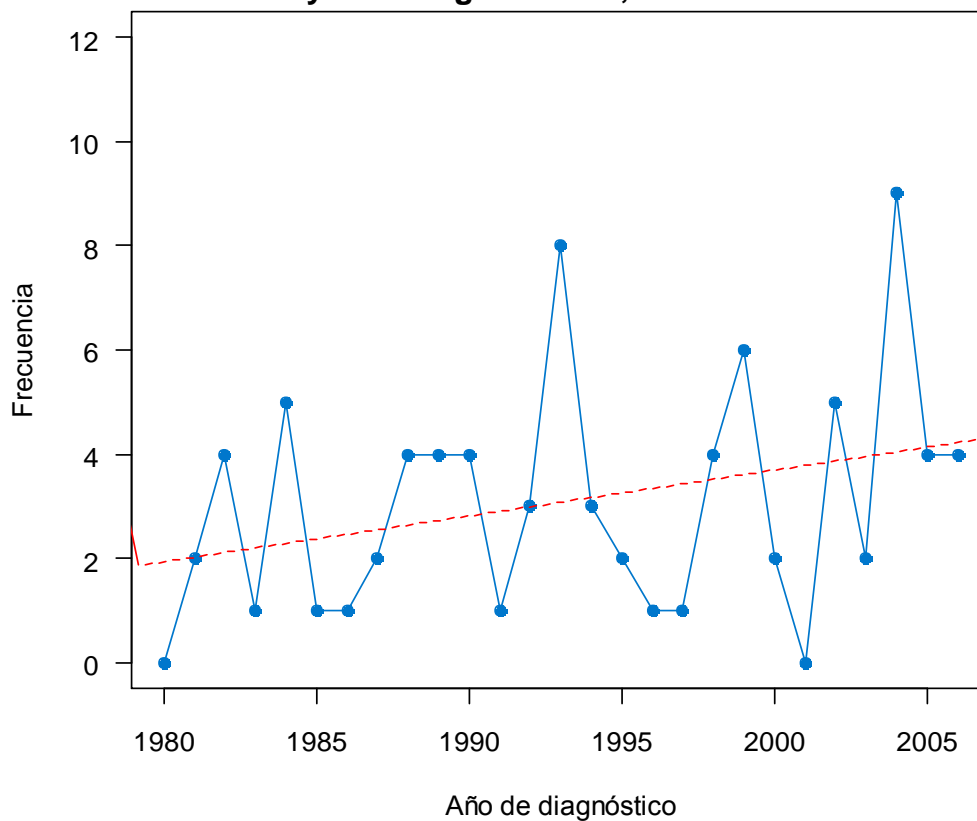
h) Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y otros tumores gonadales

Este grupo de tumores se presentaron con una media de 3.07 casos nuevos al año, el rango oscila entre 0 y 9 años anuales. La mediana de este grupo es de 3 (Tabla XLVII y Figura 26).

Año de diagnóstico	Tumor de células germinales
1980	0
1981	2
1982	4
1983	1
1984	5
1985	1
1986	1
1987	2
1988	4
1989	4
1990	4
1991	1
1992	3
1993	8
1994	3
1995	2
1996	1
1997	1
1998	4
1999	6
2000	2
2001	0
2002	5
2003	2
2004	9
2005	4
2006	4
<b>Total</b>	<b>83</b>

*Tabla XLVII: Casos diagnosticados anualmente de tumores germinales.*

**Tendencia del número de casos diagnosticados  
de tumor de células germinales, t. trofoblástico  
y otros t. gonadales, 1980 - 2006**



*Figura 26: Casos diagnosticados anualmente de tumores germinales.*

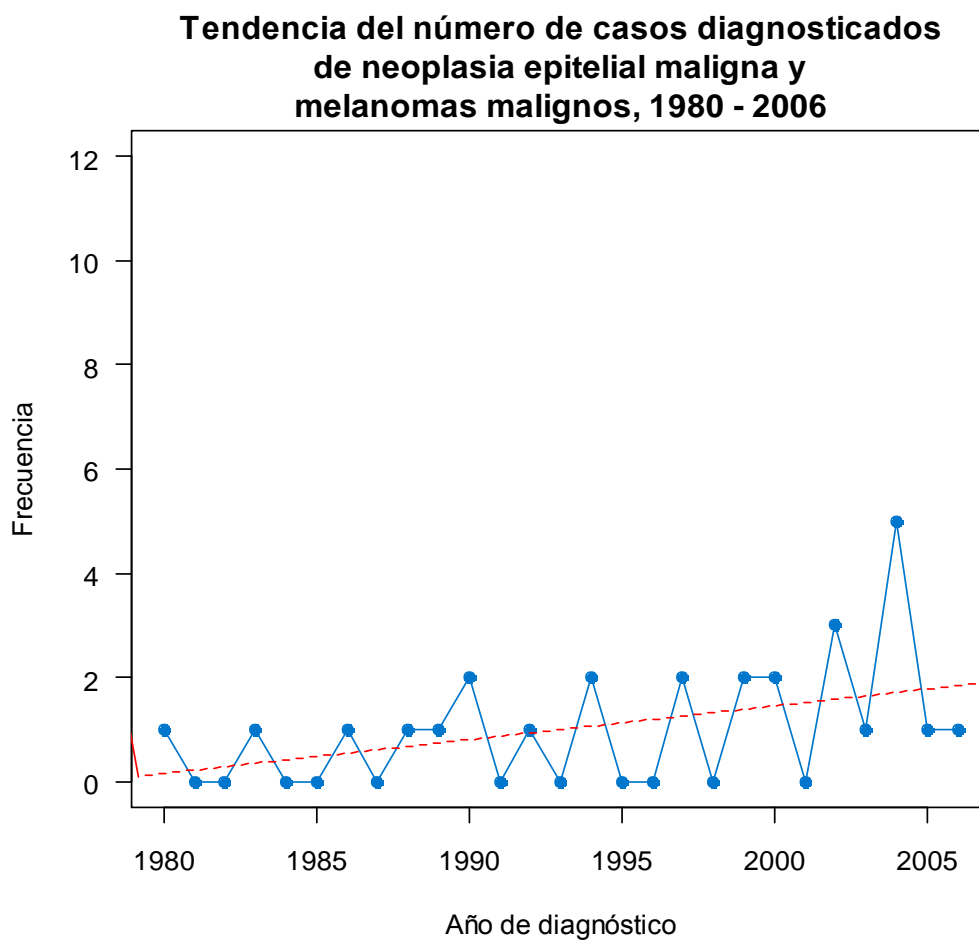
Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.09. Esta asociación no es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (-0.02, 0.19).

i) Neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos

Las neoplasias epiteliales se presentaron con una media de 1 caso nuevo al año, y salvo un pico aislado de 5 casos anuales en 2004 la frecuencia de presentación ha sido estable a lo largo del periodo estudiado. La mediana de este grupo es de 1 (Tabla XLVIII y Figura 27).

Año de diagnóstico	Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos
1980	1
1981	0
1982	0
1983	1
1984	0
1985	0
1986	1
1987	0
1988	1
1989	1
1990	2
1991	0
1992	1
1993	0
1994	2
1995	0
1996	0
1997	2
1998	0
1999	2
2000	2
2001	0
2002	3
2003	1
2004	5
2005	1
2006	1
<b>Total</b>	<b>27</b>

*Tabla XLVIII: Casos diagnosticados anualmente de neoplasia epitelial.*



*Figura 27: Casos diagnosticados anualmente de neoplasia epitelial.*

Si realizamos un modelo de regresión lineal para ajustar la tendencia de los casos por año, se aprecia que la pendiente de la recta que ajusta dichos valores es 0.065. Esta asociación es significativa y el intervalo de confianza para el aumento promedio anual es (0.01, 0.12).



## IV.2.- ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES QUE PRESENTARON ESTOS PACIENTES

### IV.2.1.- DISTRIBUCIÓN POR HISTOLOGÍAS

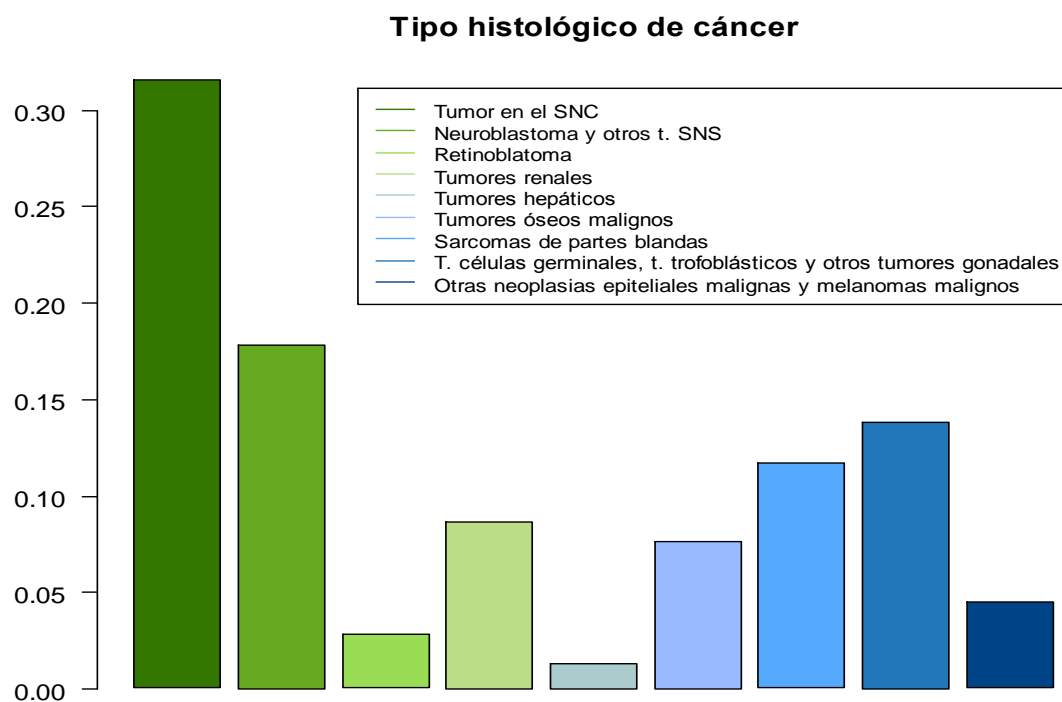
Las histologías de los tumores sólidos estudiados en la muestra se han clasificado de acuerdo con la clasificación internacional ICC-3 (62).

En nuestro estudio los tumores más frecuentes son los de sistema nervioso central (31.55% del total), seguido por los neuroblastomas y otros tumores del sistema nervioso simpático (17.86%), los tumores germinales (13.85%) y sarcomas de partes blandas (11.68%). Ver Tabla XLIX y Figura 28.

Le siguen en frecuencia los tumores renales (8.68%), los tumores óseos (7.68%), neoplasias epiteliales (4.51%), retinoblastoma (2.84%) y tumores hepáticos (1.33%).

Grupo ICC-3	Tipo histológico	n	%
III	Tumores de SNC	189	31.55
IV	Neuroblastoma y otros SNS	107	17.86
V	Retinoblastoma	17	2.84
VI	Tumor renal	52	8.68
VII	Tumor hepático	8	1.33
VIII	Tumor óseo maligno	46	7.68
IX	Sarcoma de partes blandas	70	11.68
X	T. de células germinales, t. trofoblástico y otros t. gonadales	83	13.85
XI	Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	27	4.51
<b>Total</b>		<b>599</b>	<b>100</b>

Tabla XLIX: Distribución de la muestra por histologías.



*Figura 28: Distribución de los pacientes en los diferentes grupos histológicos.*

#### IV.2.1.1.- ESTUDIO DE HISTOLOGÍAS Y EDAD

Si dividimos por grupos de edad a los pacientes incluidos en nuestra muestra, podremos conocer cómo se distribuyen las histologías tumorales en cada uno de ellos (Tabla L y Figura 29).

Tipo histológico	Edad									
	<1		1-4		5-9		10-14		Desc	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>III</b>	10	13.16	57	24.68	74	47.13	46	34.59	2	100
<b>IV</b>	18	23.68	62	26.84	19	12.10	8	6.02	0	0
<b>V</b>	2	2.63	13	5.63	2	1.27	0	0	0	0
<b>VI</b>	9	11.84	32	13.85	10	6.37	1	0.75	0	0
<b>VII</b>	1	1.32	6	2.60	1	0.64	0	0	0	0
<b>VIII</b>	1	1.32	6	2.60	16	10.19	23	17.29	0	0
<b>IX</b>	9	11.84	24	10.39	17	10.83	20	15.04	0	0
<b>X</b>	25	32.89	26	11.26	13	8.28	19	14.29	0	0
<b>XI</b>	1	1.32	5	2.16	5	3.18	16	12.03	0	0
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>231</b>	<b>100</b>	<b>157</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

Tabla L: Porcentajes de tipos histológicos por grupos de edad.

Los tipos histológicos tienen una frecuencia de presentación distinta en los grupos de edad estudiados (menores de 1 año, de 1 a 4 años, de 5 a 9 años y de 10 a 14 años).

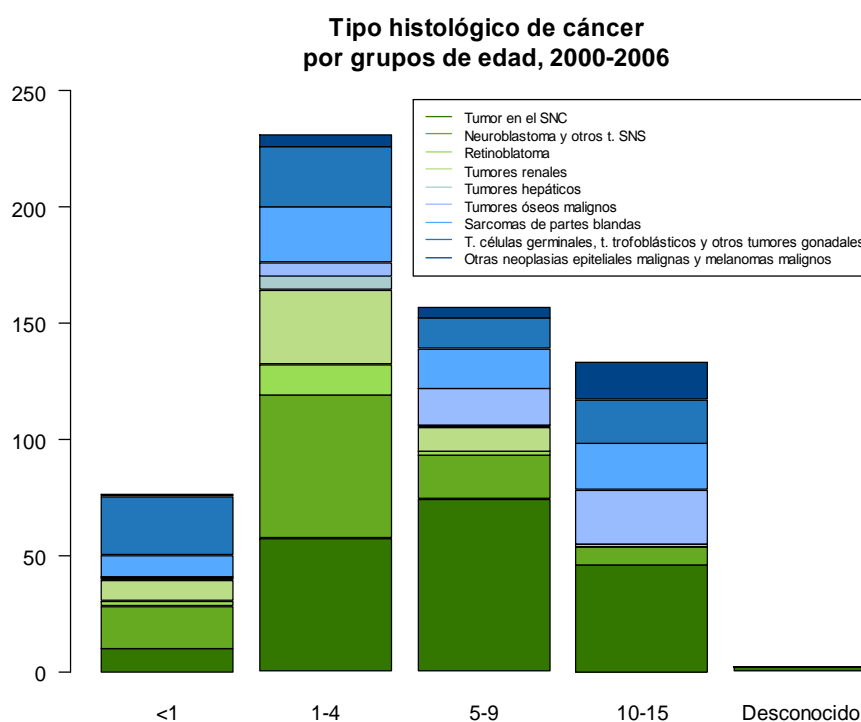
En los menores de 1 año predominan en nuestra muestra los tumores germinales (32.89%) y neuroblastomas (23.68%).

En el grupo de 1-4 años los más frecuentes son los neuroblastomas (26.38%) y los tumores cerebrales (24.26%).

Los niños entre 5 y 9 años presentan con más frecuencia tumores cerebrales (47.13%), al igual que en otros grupos, sin contar las leucemias. Con frecuencia parecida encontramos neuroblastomas (12.10%), sarcomas de partes blandas (10.83%) y

tumores óseos (10.19%), que se incrementan en frecuencia respecto a edades más precoces.

En los niños de mayor edad (10-14 años) se observan cambios importantes en la distribución, de manera que los tumores de SNC continúan predominando (34.59%) y aparecen otras histologías como los tumores óseos (segundo en frecuencia, con 17.29%), sarcomas de partes blandas (15.04%), tumores germinales (14.29%), tumores epiteliales (12.03%). No encontramos casos de retinoblastoma ó tumores hepáticos, y decrecen el número de neuroblastomas (6.02%).



*Figura 29: Porcentajes de tipos histológicos por grupos de edad.*

Podemos conocer del mismo modo, cómo se distribuyen las edades en cada histología analizada (Tabla LI).

Así vemos cómo en los tumores óseos (VIII) y epiteliales (XI) predominan en el grupo de mayor edad: el 50% de los tumores óseos y el 59.26% de los epiteliales se presentan en mayores de 10 años.

Los tumores de SNC predominan en los niños de 0 a 9 años: 74.60% del total se presentan en este grupo de edad.

Los grupos IV, V, VI, VII y X son más frecuentes en los menores de 4 años (representan el 74.77%, 88.24%, 78.85%, 87.50% y 61.45 % del total de casos para cada histología respectivamente) (Tabla LI).

Tipo histológico	Edad							
	0-4		5-9		10-14		Desc	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>III</b>	67	35.45	74	39.15	46	24.34	2	100
<b>IV</b>	80	74.77	19	17.76	8	7.48	0	0
<b>V</b>	15	88.24	2	11.76	0	0	0	0
<b>VI</b>	41	78.85	10	19.23	1	1.92	0	0
<b>VII</b>	7	87.50	1	12.50	0	0	0	0
<b>VIII</b>	7	15.22	16	34.78	23	50.00	0	0
<b>IX</b>	33	47.14	17	24.29	20	28.57	0	0
<b>X</b>	51	61.45	13	15.66	19	22.89	0	0
<b>XI</b>	6	22.22	5	18.52	16	59.26	0	0
<b>Total</b>	<b>307</b>	<b>51.25</b>	<b>157</b>	<b>26.21</b>	<b>133</b>	<b>22.20</b>	<b>2</b>	<b>0.33</b>

*Tabla LI: Distribución relativa de edades en cada grupo histológico.*

#### IV.2.1.2.- ESTUDIO DE HISTOLOGÍAS Y SEXO

Podemos conocer cómo se distribuyen los diferentes tipos histológicos según el sexo de los pacientes, de tal modo que comprobamos cómo entre los varones los tumores más frecuentes son los de SNC (34.77%), seguido de los neuroblastomas (18.15%) (Tabla LII).

Entre las niñas vemos cómo los tumores de SNC son los más frecuentes (27.74%), en segundo lugar los germinales (18.25%) y en tercero los neuroblastomas (17.52%) (Tabla LII).

Tipo histológico	Sexo			
	Varones		Mujeres	
	n	%	n	%
III	113	34.77	76	27.74
IV	59	18.15	48	17.52
V	9	2.77	8	2.92
VI	27	8.31	25	9.12
VII	7	2.15	1	0.36
VIII	28	8.62	18	6.57
IX	34	10.46	36	13.14
X	33	10.15	50	18.25
XI	15	4.62	12	4.38
Total	325	100	274	100

*Tabla LII: Distribución de tipos histológicos por sexos.*

Otro análisis que realizamos en nuestro estudio es la distribución por sexo en cada uno de los grupos histológicos, es decir, la ratio varones/mujeres en cada histología (Tablas LIII y LIV).

Así vemos que la ratio varones/mujeres en el grupo histológico VII (tumores hepáticos) es en el que se inclina la balanza de manera más destacada a favor de los varones (7/1).

Los grupos IX (sarcomas de partes blandas) y X (germinales) predominan en el sexo femenino (ratios 0.9 y 0.7 respectivamente).

Tipo histológico	Sexo			
	Varones		Mujeres	
	n	%	n	%
<b>III</b>	113	59.79	76	40.21
<b>IV</b>	59	55.14	48	44.86
<b>V</b>	9	52.94	8	47.06
<b>VI</b>	27	51.92	25	48.08
<b>VII</b>	7	87.50	1	12.50
<b>VIII</b>	28	60.87	18	39.13
<b>IX</b>	34	48.57	36	51.43
<b>X</b>	33	39.76	50	60.24
<b>XI</b>	15	55.56	12	44.44
<b>Total</b>	<b>325</b>	<b>54.65</b>	<b>274</b>	<b>45.35</b>

*Tabla LIII: Distribución de sexos por grupos histológicos.*

Tipo histológico	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
<b>Ratios</b>	1.5	1.2	1.1	1.1	7.0	1.6	0.9	0.7	1.2

*Tabla LIV: Ratios de sexos por grupos histológicos.*

#### IV.2.1.3.- SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

Podemos conocer los subtipos histológicos más frecuentes en nuestra muestra, se trata de los astrocitomas (IIIb) y los neuroblastomas y ganglioneuroblastomas (IVb). (Tabla LV y Figura 30).

A continuación detallamos los subtipos histológicos más frecuentes dentro de cada grupo:

En el grupo histológico III (tumores de SNC) el subtipo más frecuente lo componen los astrocitomas (IIIb), con un 50.79% del total de tumores de este grupo.

En el grupo histológico IIIb se incluyen todos los astrocitomas, tanto de alto como de bajo grado, de cualquier localización (supra e infratentorial) y gliomas del nervio óptico, por eso es el grupo más numeroso de pacientes.

El 100% de los pacientes con tumor del grupo IV (tumores del SNS) pertenecen al subgrupo IVa (neuroblastoma y ganglioneuroblastoma). El grupo IVb engloba a otros tumores del sistema nervioso periférico, que son muy poco frecuentes en pediatría.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de tumor renal (grupo VI) son del subtipo VIa: nefroblastoma y otros tumores no epiteliales (92.31%). El resto de tumores renales son menos frecuentes (sarcoma de células claras del riñón, carcinoma renal, tumor rabdoide renal, etc).

Dentro del grupo de tumores hepáticos malignos (VII), el 75% de nuestra población presentaban hepatoblastoma (VIIa).

Entre los tumores óseos (grupo VIII) el más frecuente es el sarcoma de Ewing (60.87%).



El grupo IX, sarcomas de partes blandas, son el tercer tumor extracraneal más frecuente en pediatría, y de ellos aproximadamente la mitad (51.43%) son rabdomiosarcomas.

Los tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y otros tumores gonadales (grupo X) engloban un numeroso grupo de subtipos histológicos. En nuestra muestra el grupo más frecuente lo componen los tumores de células germinales gonadales (59.04%).

Por último, el grupo XI que engloba otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos, es menos numeroso (sólo 27 pacientes, 4.5% del total) y se distribuye predominantemente entre los subgrupos XIIf (otros carcinomas), con 33.33% y XIa (carcinomas adrenocorticales) con 29.63%.

#### Subtipo histológico de cáncer

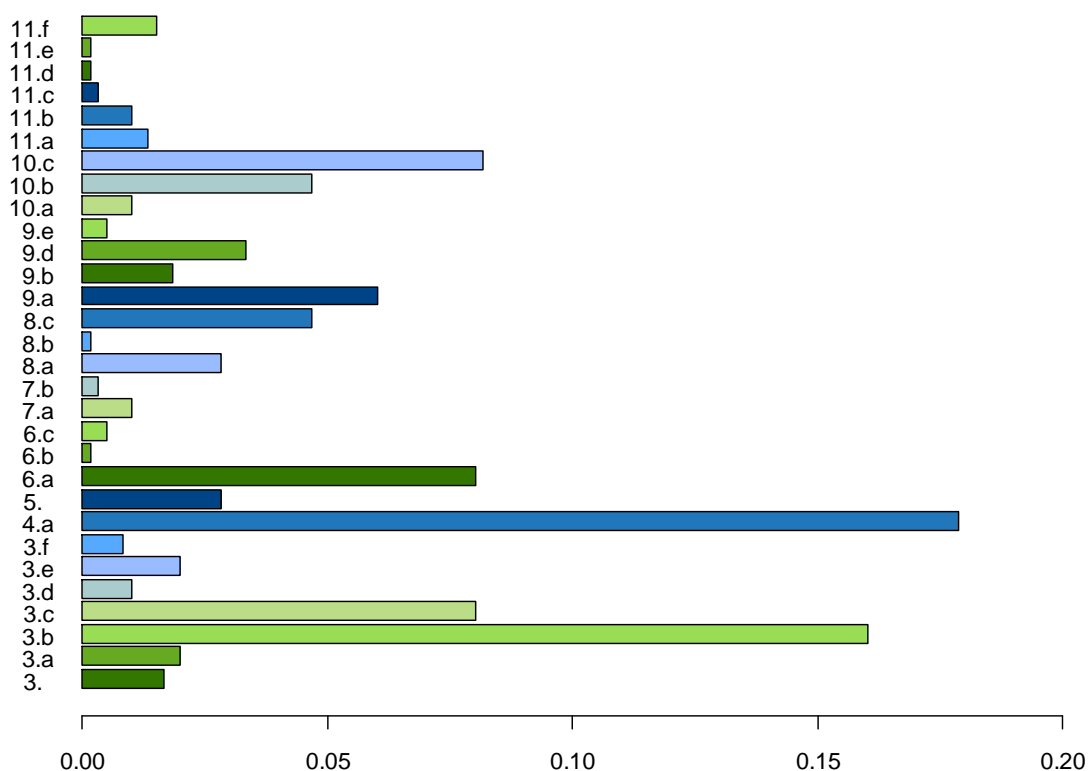


Figura 30: Distribución de la muestra en los subtipos histológicos (ICCC-3).

Subtipo histológico	n	% hist	% total
<b>SNC</b>			
General	10	5.29	1.72
Ependimomas y t. plexos coroides	12	6.35	2.06
Astrocitomas	96	50.79	16.49
T. embrionario intracraneal e intraespinal	48	25.40	8.25
Otros gliomas	6	3.17	1.03
Otras neoplasias específicas intracran o intraesp	12	6.35	2.06
Otras neoplasias inespecíficas intracran o intraesp	5	2.65	0.86
<b>Neuroblastoma y otros tumores SNS</b>			
NB y GNB	107	100	18.38
Otros	0	0	0
<b>Retinoblastoma</b>			
Retinoblastoma	17	100	2.92
<b>Tumores renales</b>			
Nefroblastoma y otros tumores no epiteliales	48	92.31	8.25
Carcinomas renales	1	1.92	0.17
Tumores renales malignos inespecíficos	3	5.77	0.52
<b>Tumores hepáticos</b>			
Hepatoblastoma	6	75.00	1.03
Hepatocarcinoma	2	25.00	0.34
T. hepáticos malignos inespecíficos	0	0	0
<b>Tumores óseos malignos</b>			
Osteosarcomas	17	36.96	2.92
Condrosarcomas	1	2.17	0.17
S. Ewing	28	60.87	4.81
Otros t. óseos malignos específicos	0	0	0
Tumores óseos malignos inespecíficos	0	0	0
<b>Sarcomas de partes blandas</b>			
RMS	36	51.43	6.19
Fibrosarcomas. t. vainas nervios perif y otras neop fibr	11	15.71	1.89
S. Kaposi	0	0	0
Otros específicos	20	28.57	3.44
Otros inespecíficos	3	4.29	0.52
<b>Tumores de células germinales, t. trofoblásticos y otros t. gonadales</b>			
TCG intracraneales e intraespinales	6	7.23	1.03
TCG extracraneales y extragonadales	28	33.73	4.81
TCG gonadales	49	59.04	8.42
Carcinomas gonadales	0	0	0
Otros t. gonadales malignos	0	0	0
<b>Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos</b>			
Carcinomas adrenocorticales	8	29.63	1.37
Carcinomas tiroideos	6	22.22	1.03
Carcinomas nasofaríngeos	2	7.41	0.34
Melanomas malignos	1	3.70	0.17
Carcinomas de piel	1	3.70	0.17
Otros carcinomas	9	33.33	1.55
<b>Total</b>	<b>599</b>		<b>100</b>

Tabla LV: Distribución de la muestra en los subtipos histológicos (ICCC-3).

#### IV.2.2.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización tumoral más frecuente en nuestra población es el sistema nervioso central (33.0%), y dentro de ellos, la localización intracraneal infratentorial es la que predomina (17.24% del total), seguido de la localización supratentorial (9.85%) (Tabla LVI y Figura 31).

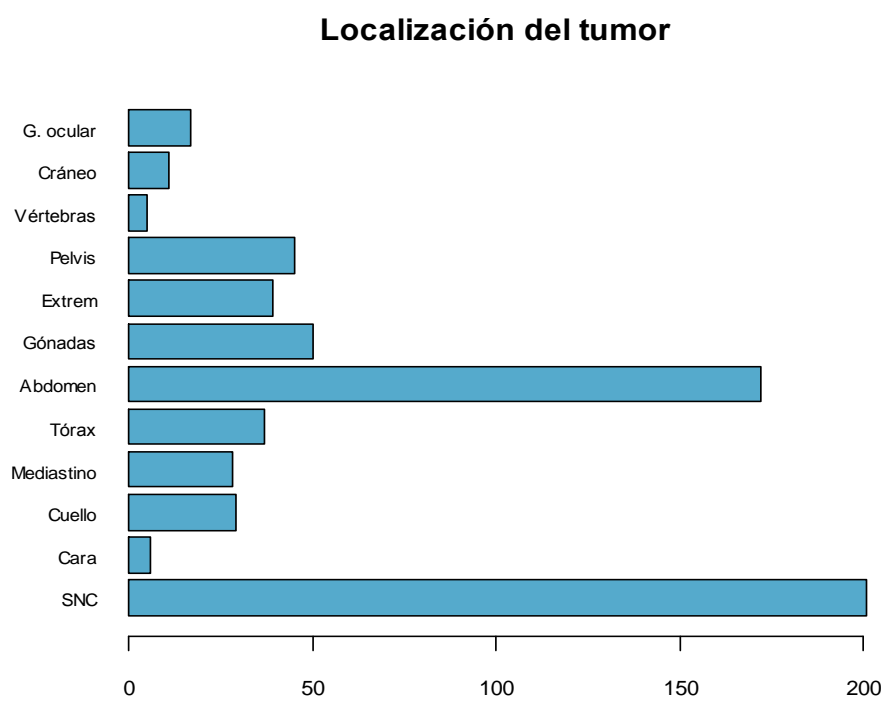
En segundo lugar, los tumores pediátricos de nuestra muestra se localizan en el abdomen (26.77%).

Con una frecuencia menor aparecen los tumores localizados en las gónadas (8.21%), pelvis (7.22%) y extremidades (6.24%).

La localización tumoral menos frecuente son las vértebras (0.82%) y la cara (0.99%).

Localización del tumor	n	%
<b>SNC</b>	210	33.00
Intracraneal supratentorial	60	9.85
Intracraneal infratentorial	105	17.24
Intracraneal línea media	27	4.43
Médula espinal	9	1.48
<b>Cara</b>	6	0.99
<b>Cuello</b>	21	3.45
<b>Mediastino</b>	18	2.96
<b>Tórax</b>	36	5.91
<b>Abdomen</b>	163	26.77
<b>Gónadas</b>	50	8.21
<b>Extremidades</b>	38	6.24
<b>Pelvis</b>	44	7.22
<b>Vértebras</b>	5	0.82
<b>Cráneo</b>	10	1.64
<b>Globo ocular</b>	17	2.79
<b>Total</b>	<b>609</b>	<b>100</b>

Tabla LVI: localización tumoral en la población estudiada.



*Figura 31: Distribución de las localizaciones tumorales.*

#### IV.2.3.- ESTADIAJE TUMORAL

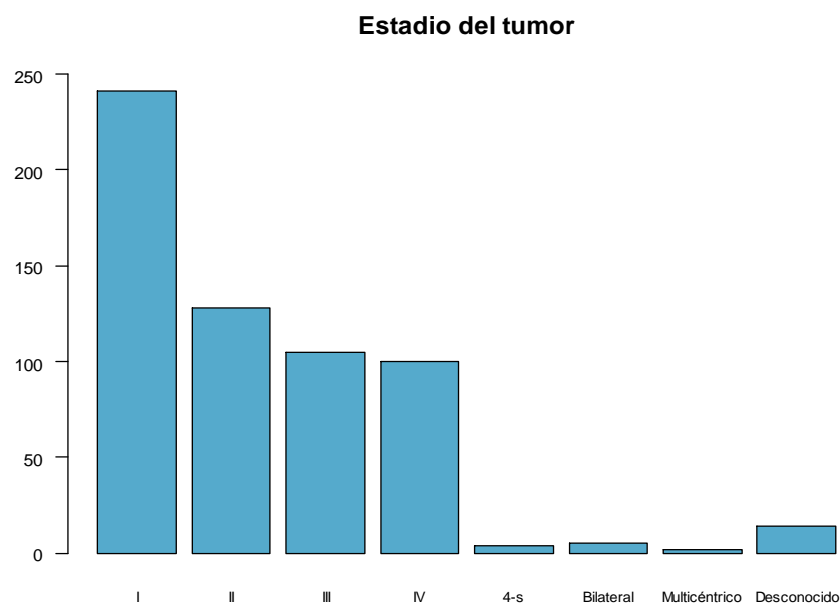
Estudiamos los estadios de enfermedad que presentaban nuestros pacientes, de acuerdo con los criterios de clasificación y estadiaje tumoral internacionalmente aceptados y expuestos previamente en el apartado de Introducción.

Encontramos que la mayoría de los pacientes (agrupando todos los tipos tumorales) se encontraban en un estadio precoz de la enfermedad (I: 40.23%), seguido en frecuencia por el estadio II (21.37%), III (17.53%) y IV (16.69%) (Tabla LVII y Figura 32).

Se diferenciaron los pacientes con estadio 4-s, formas bilaterales (de nefroblastoma, retinoblastoma) ó los multicéntricos, que suponían un escaso porcentaje de casos. En 14 pacientes no se pudo determinar el estadio tumoral por no encontrar datos suficientes en su historia clínica (Tabla LVII).

Estadio	n	%
<b>I</b>	241	40.23
<b>II</b>	128	21.37
<b>III</b>	105	17.53
<b>IV</b>	100	16.69
<b>4-s</b>	4	0.67
<b>Bilateral</b>	5	0.83
<b>Multicéntrico</b>	2	0.33
<b>Desconocido</b>	14	2.34
<b>Total</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

*Tabla LVII: Estadios tumorales.*



*Figura 32: Distribución de los estadios tumorales.*

Se realizó una agrupación de los estadios tumorales, a fin de ser más prácticos, estableciendo así tres grandes grupos: tumores localizados (que engloban los estadios I, II y III), los tumores metastásicos (IV, 4-s y multicéntricos) y otros.

Así, comprobamos que la mayoría de los pacientes (79.13% de los mismos) presentaban una enfermedad localizada, frente al 17.70% de los metastásicos (Tabla LVIII).

Localizados (I, II, III)		Metastásicos (IV, 4-s; Multicéntrico)		Otros (Desconocido, bilateral)	
n	%	n	%	n	%
474	79.13	106	17.70	19	3.17

*Tabla LVIII: Comparativa entre estadios localizados y metastáticos.*

Hemos estudiado con mayor detenimiento el grupo de enfermedad metastásica, a fin de conocer las características de estos de enfermos.

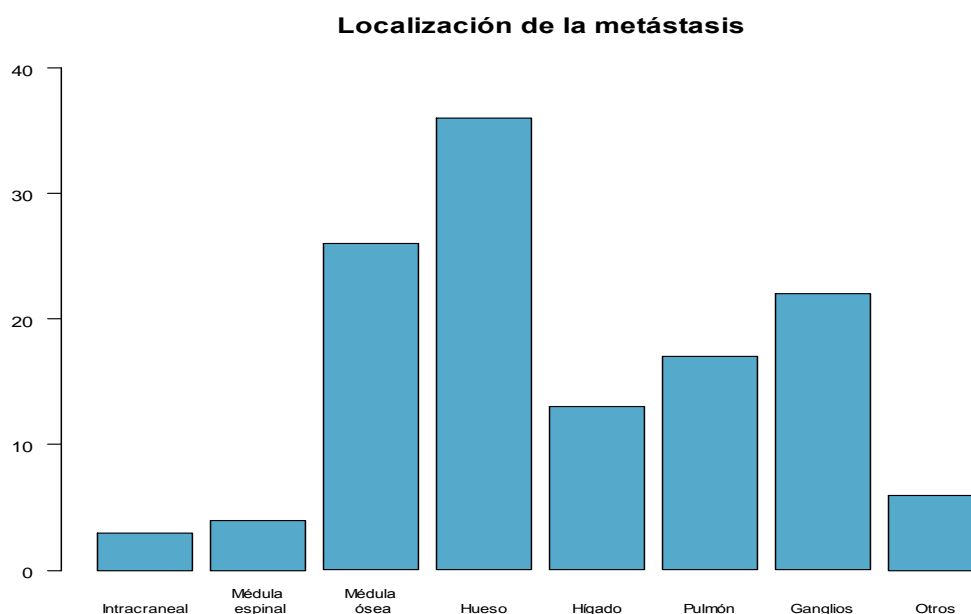
Así, estudiamos la localización y la frecuencia de metástasis en cada grupo tumoral.

Se encontraron 124 localizaciones metastásicas, en un total de 106 casos de enfermedad diseminada. Esto se explica porque en algunos pacientes era posible la presencia de más de una localización metastásica.

Las metástasis se localizaron con mayor frecuencia en hueso (28.23%) y médula ósea (20.97%). Las localizaciones menos frecuentes fueron las de SNC, tanto intracraneales como intraespinales (Tabla LIX y Figura 33).

Localización de las metástasis	n	%
<b>Intracraneal</b>	3	2.42
<b>Médula espinal</b>	4	3.23
<b>Médula ósea</b>	26	20.97
<b>Hueso</b>	35	28.23
<b>Hígado</b>	13	10.48
<b>Pulmón</b>	16	12.90
<b>Ganglios</b>	22	17.74
<b>Otros</b>	5	4.03
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

*Tabla LIX: Localizaciones de las metástasis.*



*Figura 33: Localizaciones de las metástasis.*

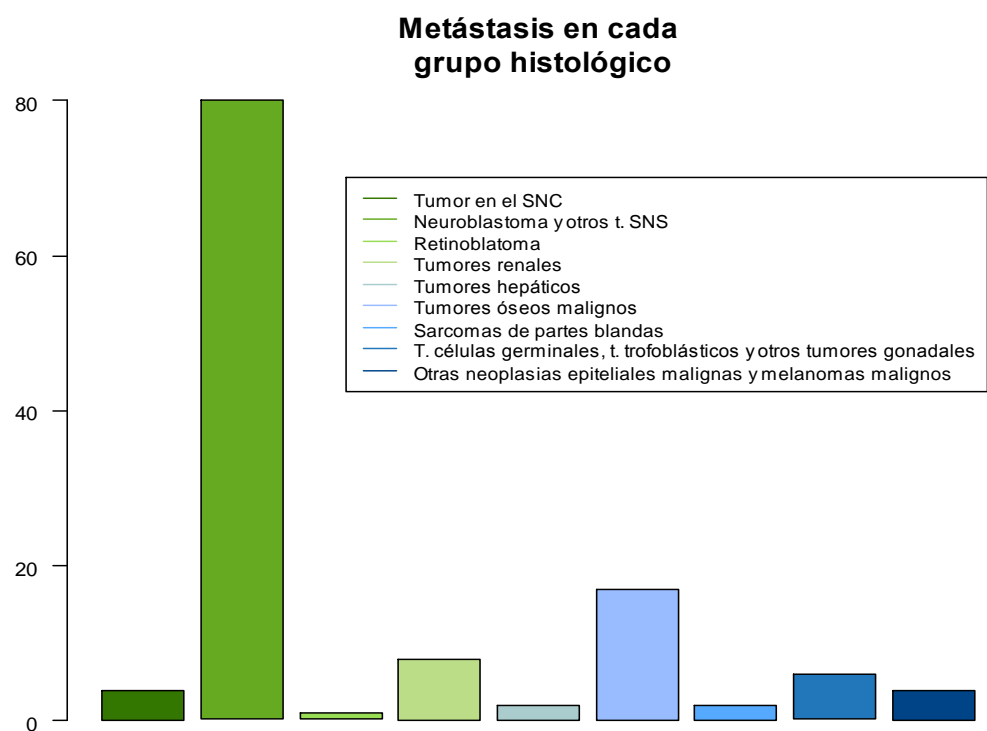
Si estudiamos los pacientes con enfermedad metastásica y los clasificamos por grupos histológicos, podemos saber cuál es el tipo tumoral que con mayor frecuencia presenta metástasis al diagnóstico.

Comprobamos que los neuroblastomas y otros tumores del SNS representan el 64.52% de los pacientes con metástasis. El grupo con menor número de pacientes metastásicos es el de retinoblastoma (0.81%) (Tabla LX y Figura 34).

Grupo histológico	n	%
III	4	3.23
IV	80	64.52
V	1	0.81
VI	8	6.45
VII	2	1.61
VIII	17	13.71
IX	2	1.61
X	6	4.84
XI	4	3.23
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

*Tabla LX: Pacientes con metástasis en los diferentes grupos histológicos.*





*Figura 34: Pacientes con metástasis en los diferentes grupos histológicos.*

### IV.3.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

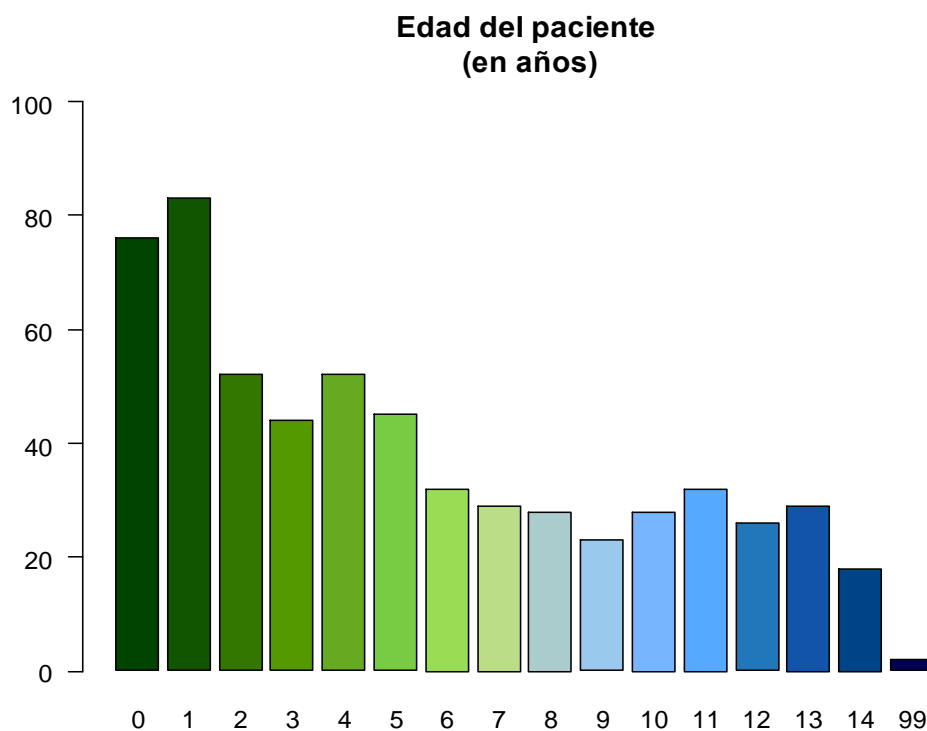
#### IV.3.1.- EDAD

Los pacientes de nuestro estudio se distribuyen del siguiente modo por años de edad al diagnóstico (Tabla LXI), siendo el grupo del año de vida (de 12 a 24 meses de edad) el de mayor frecuencia (13.86%), seguido de los menores de un año (12.69%).

La frecuencia relativa disminuye de forma paulatina con la edad, siendo de este modo, el grupo de los 14 años el de menor frecuencia de presentación (3.01%) (Tabla LXI y Figura 35).

Edad (en años)	n	%
0	76	12.69
1	83	13.86
2	52	8.68
3	44	7.35
4	52	8.68
5	45	7.51
6	32	5.34
7	29	4.84
8	28	4.67
9	23	3.84
10	28	4.67
11	32	5.34
12	26	4.34
13	29	4.84
14	18	3.01
Desconocido	2	0.33
Total	599	100

*Tabla LXI: Distribución por edades de la población estudiada.*

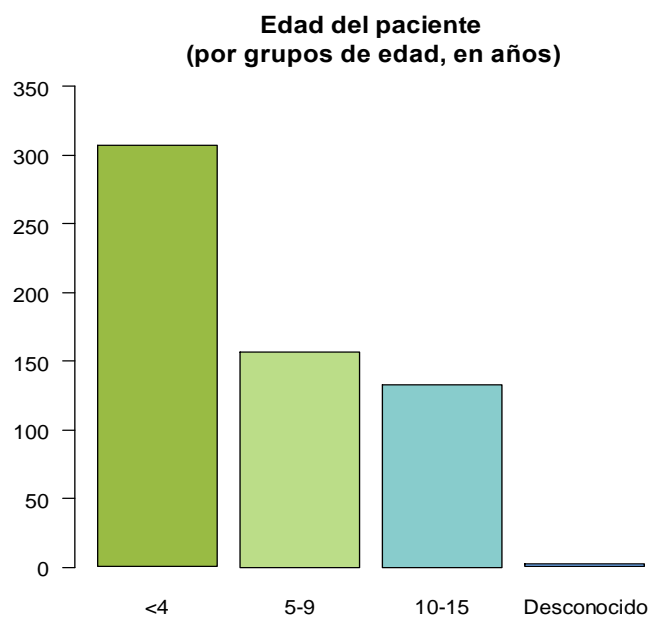


*Figura 35: Edad al diagnóstico.*

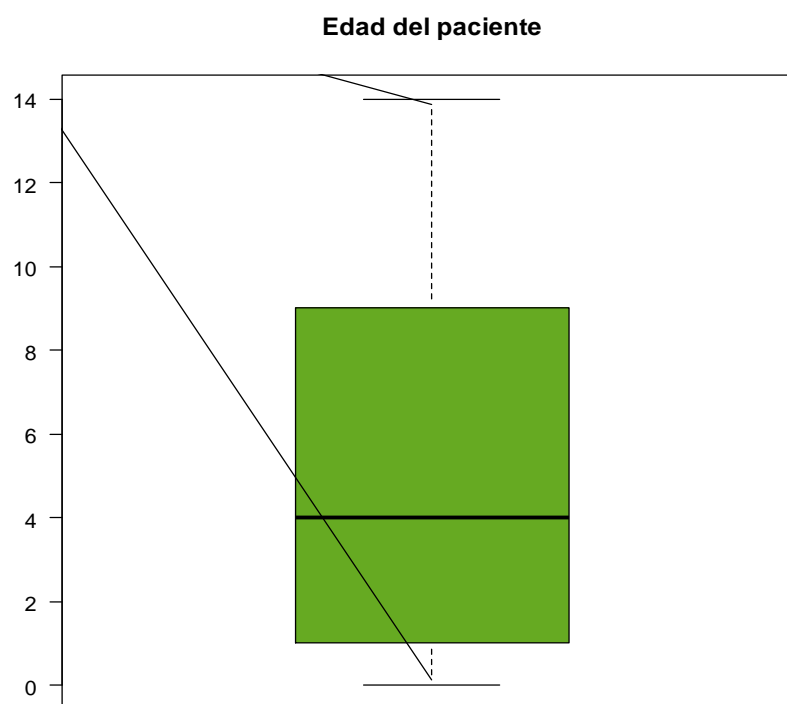
En nuestra muestra las neoplasias se distribuyen con mayor frecuencia entre los pacientes de menor edad, así comprobamos cómo en el grupo de 0-4 años de edad se presentan más de la mitad de los casos estudiados (51.25%), seguido del grupo de 5-9 años con 26.21% y por último el de mayores de 10 años con 22.20% (Tabla LXII; Figura 36).

Edad (en años)	n	%
<b>0-4</b>	307	51.25
<b>5-9</b>	157	26.21
<b>10-14</b>	133	22.20
<b>Desconocido</b>	2	0.33
<b>Total</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

*Tabla LXII: Distribución por grupos de edad.*



*Figura 36: Grupos de edad al diagnóstico.*



*Figura 37: Distribución de las edades en la población estudiada*

En la Figura 37 observamos la distribución de las edades de los pacientes estudiados, con una mediana de 4 años y con el 50% de ellos entre los 1 y 9 años.

Estudiamos cómo se distribuyen los tipos histológicos en cada grupo de edad (Tabla LXIII), y así comprobamos cómo entre los menores de 4 años la neoplasia más frecuente es el neuroblastoma (26.06% de las neoplasias para este grupo de edad), seguidas de los tumores de SNC (21.82%) y los tumores germinales (16.61%).

Separando el grupo de los lactantes, es decir, los menores de 1 año de vida, comprobamos cómo las neoplasias más frecuentes en estos pacientes son en nuestra muestra los tumores germinales (32.89%), seguido de los tumores de SNS (23.68%) (Tabla LXIV).

Tipo histológico	Edad							
	0-4		5-9		10-14		Desc	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>III</b>	67	21.82	74	47.13	46	34.59	2	100
<b>IV</b>	80	26.06	19	12.10	8	6.02	0	0
<b>V</b>	15	4.89	2	1.27	0	0	0	0
<b>VI</b>	41	13.36	10	6.37	1	0.75	0	0
<b>VII</b>	7	2.28	1	0.64	0	0	0	0
<b>VIII</b>	7	2.28	16	10.19	23	17.29	0	0
<b>IX</b>	33	10.75	17	10.83	20	15.04	0	0
<b>X</b>	51	16.61	13	8.28	19	14.29	0	0
<b>XI</b>	6	1.95	5	3.18	16	12.03	0	0
<b>Total</b>	<b>307</b>	<b>51.25</b>	<b>157</b>	<b>26.21</b>	<b>133</b>	<b>22.20</b>	<b>2</b>	<b>0.33</b>

*Tabla LXIII: Distribución de edades por tipos histológicos.*

Tipo Histológico	Edad									
	<1		1-4		5-9		10-14		Desc	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>III</b>	10	13.16	57	24.68	74	47.13	46	34.59	2	100
<b>IV</b>	18	23.68	62	26.84	19	12.10	8	6.02	0	0
<b>V</b>	2	2.63	13	5.63	2	1.27	0	0	0	0
<b>VI</b>	9	11.84	32	13.85	10	6.37	1	0.75	0	0
<b>VII</b>	1	1.32	6	2.60	1	0.64	0	0	0	0
<b>VIII</b>	1	1.32	6	2.60	16	10.19	23	17.29	0	0
<b>IX</b>	9	11.84	24	10.39	17	10.83	20	15.04	0	0
<b>X</b>	25	32.89	26	11.26	13	8.28	19	14.29	0	0
<b>XI</b>	1	1.32	5	2.16	5	3.18	16	12.03	0	0
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>231</b>	<b>100</b>	<b>157</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

*Tabla LXIV: Distribución de tipos histológicos por grupos de edad*

Entre 1 y 4 años de edad, los grupos tumorales más frecuentes son III y IV, con 24.68% y 26.84% respectivamente, el tercero en frecuencia son los tumores renales con 13.85% (Tabla LXIV).

En el grupo de 5-9 años de edad, las neoplasias más frecuentes son los tumores cerebrales (47.13% del total para este grupo etario), seguida con menor frecuencia de los neuroblastomas (12.10%), sarcomas de partes blandas (10.83%) y tumores óseos (10.19%) (Tabla LXIV).

Los niños mayores (10 a 15 años) presentan con mayor frecuencia tumores de SNC (33.59%), seguido de tumores óseos (17.29%), sarcomas de partes blandas (15.04%) y tumores germinales (14.29%). No encontramos ningún paciente afecto de retinoblastoma ó de tumor hepático a esta edad (Tabla LXIV).

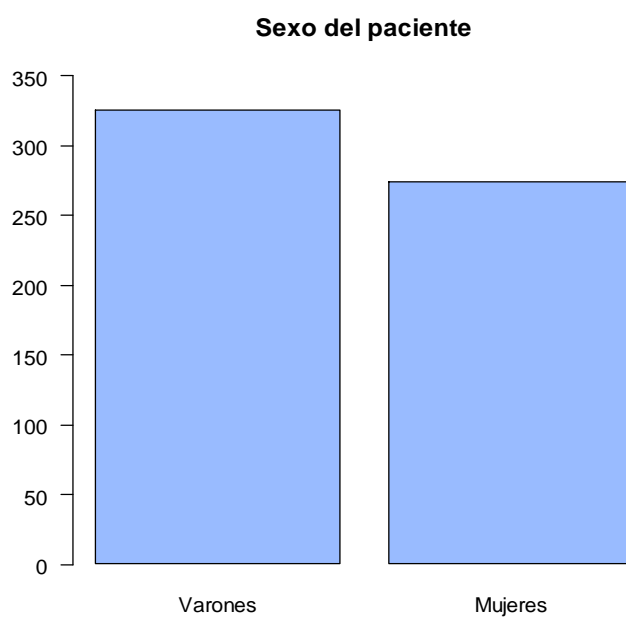
Determinadas histologías muestran una distribución que se incrementa ó disminuye con la edad del paciente. Así, observando los datos de la tabla comprobamos que predominan en las edades inferiores los grupos histológicos IV, V, VI y VII. Mientras que se incrementa la frecuencia de otras histologías de forma paralela con la edad del paciente, como ocurre con los tumores óseos ó epiteliales.

### IV.3.2.- SEXO

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran varones (54.65%), con una ratio 1,2/1 (Tabla LXV y Figura 38).

Sexo	n	%
<b>Varones</b>	325	54.26
<b>Mujeres</b>	274	45.74
<b>Total</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

*Tabla LXV: Distribución por sexos de la población estudiada.*



*Figura 38: Sexo de los pacientes.*

Por grupos de edad, predominan los varones en el grupo de 1 a 4 años (ratio 1.72/1) y entre 10 y 14 años (ratio 1.29/1), mientras que en los grupos de lactantes y de 5 a 9 años, encontramos más mujeres (Tablas LXVI y LXVII).

Sexo	Edad									
	<1		1-4		5-9		10-14		Desc	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Varones</b>	30	39.47	146	63.20	73	46.50	75	56.39	1	50.00
<b>Mujeres</b>	46	60.53	85	36.80	84	53.50	58	43.61	1	50.00
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>231</b>	<b>100</b>	<b>157</b>	<b>100</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

*Tabla LXVI: Sexo según grupos de edad.*

Edad	<1	1-4	5-9	10-14	Desc
<b>Ratios</b>	0.65	1.72	0.87	1.29	1

*Tabla LXVII: Ratio de sexo por grupo de edad.*



#### **IV.3.3.- LUGAR DE RESIDENCIA**

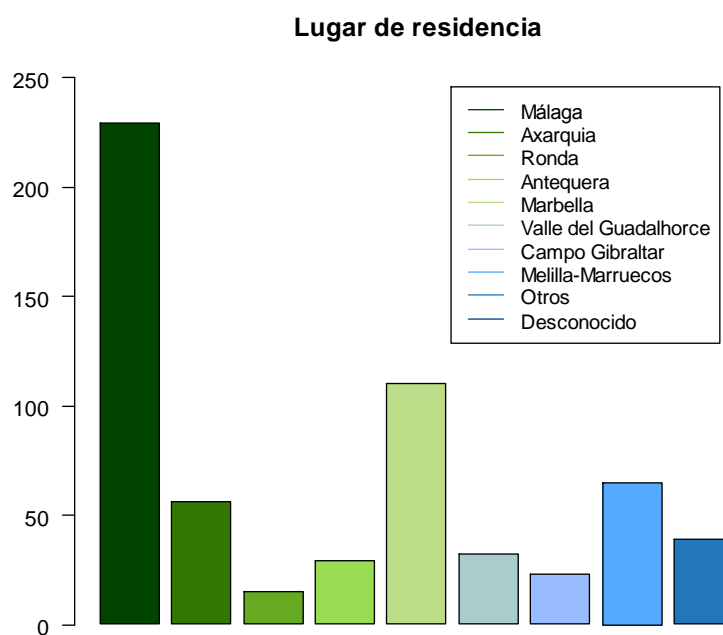
La Unidad de Oncología Infantil del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya de Málaga es la Unidad de referencia en este campo para la provincia de Málaga, el campo de Gibraltar y Melilla. Además recibe pacientes del norte de Marruecos, a través de su paso por el Hospital comarcal de Melilla, y puntualmente, de otras provincias andaluzas.

Analizando los domicilios de los pacientes tratados en estos 27 años por nuestra Unidad, la mayoría proceden de Málaga capital (38,23%), seguida de la zona de Marbella (18.36%) (Tabla LXVIII y Figura 39).

En tercer lugar encontramos los pacientes de Melilla y norte de Marruecos (10.85%), y es un dato importante a tener en cuenta, seguido de la comarca de la Axarquía (9.35%).

Lugar de residencia	n	%
<b>Málaga</b>	229	38.23
<b>Axarquía</b>	56	9.35
<b>Ronda</b>	15	2.50
<b>Antequera</b>	29	4.84
<b>Marbella</b>	110	18.36
<b>Valle del Guadalhorce</b>	32	5.34
<b>Campo Gibraltar</b>	23	3.84
<b>Melilla-Marruecos</b>	65	10.85
<b>Otros</b>	39	6.51
<b>Desconocido</b>	1	0.17
<b>Total</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

*Tabla LXVIII: Distribución de la población según el lugar de residencia.*



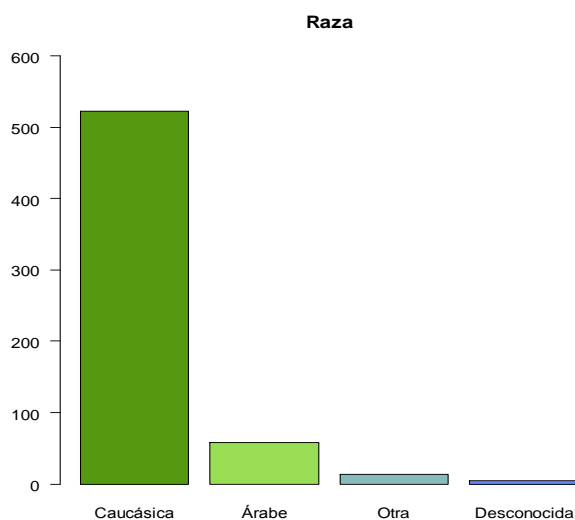
*Figura 39: Lugar de residencia de los pacientes.*

#### IV.3.4.- RAZA

La mayoría de los pacientes que comprende nuestro estudio son de raza caucásica (87.15%), siendo el segundo grupo en frecuencia la raza árabe (9.68%) (Tabla LXIX y Figura 40).

Raza	n	%
Caucásica	522	87.15
Árabe	58	9.68
Otra	14	2.34
Desconocida	5	0.83
Total	599	100

*Tabla LXIX: Distribución de la población según la raza.*



*Figura 40: Distribución de la población según la raza.*

Entre los niños de raza caucásica la distribución por sexos es de 1.15/1 a favor de los varones, sin embargo, podemos ver que en el grupo de los pacientes árabes, la proporción de varones es mayor (1.76/1) (Tabla LXX y Figura 41).

Sexo	Raza									
	Caucásica		Árabe		Otra		Desc		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Varones</b>	279	53.45	37	63.79	6	42.86	3	60.00	325	54.26
<b>Mujeres</b>	243	46.55	21	36.21	8	57.14	2	40.00	274	45.74
<b>Total</b>	<b>522</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

Tabla LXX: Sexo según la raza.

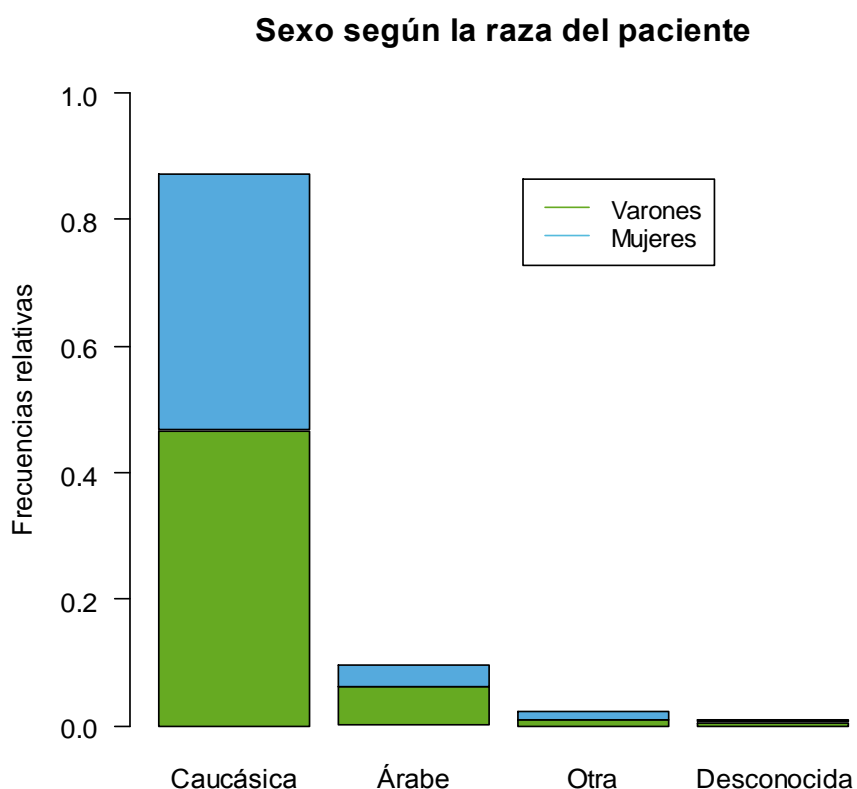


Figura 41: Sexo según raza.

En todos los grupos étnicos predominan los pacientes en el grupo de edad de 1-4 años, seguidos de los de 5-9 años, en tercer lugar los mayores de 10 años y por último el grupo de lactantes (Tabla LXXI y Figura 42).

Sexo	Raza									
	Caucásica		Árabe		Otra		Desc		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<1	68	13.03	7	12.07	1	7.14	0	0	76	12.69
1-4	203	38.89	21	36.21	6	42.86	1	20.00	231	38.56
5-9	134	25.67	17	29.31	3	21.43	3	60.00	157	26.21
10-14	117	22.41	13	22.41	2	14.29	1	20.00	133	22.20
Desc	0	0	0	0	2	14.29	0	0	2	0.33
<b>Total</b>	<b>522</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

Tabla LXXI: Edad según la raza.

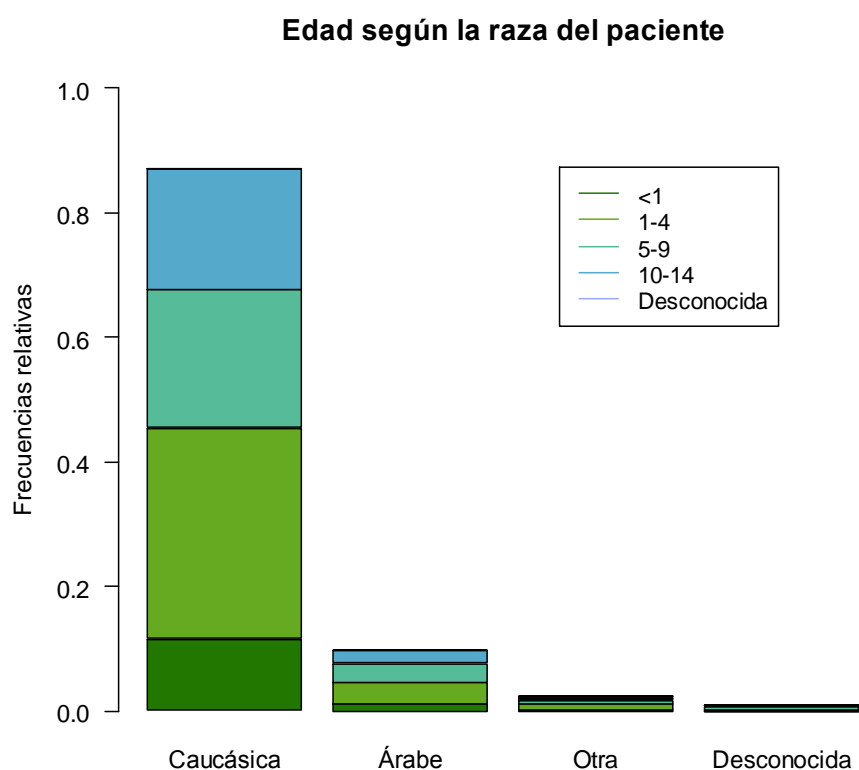


Figura 42: Edad según la raza.

En el grupo de pacientes árabes los tumores más frecuentes fueron los neuroblastomas (32.76%), tumores óseos (27.59%) y de sistema nervioso central (20.69%) por este orden (Tabla LXXII y Figura 43). En la mayoría de la población (raza caucásica) son más frecuentes los tumores de SNC (31.80%), neuroblastomas (16.86%) y germinales (15.13%), por este orden.

Grupo histológico	Raza									
	Caucásica		Árabe		Otra		Desc		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
III	166	31.80	12	20.69	8	57.14	3	60.00	189	31.55
IV	88	16.86	19	32.76	0	0	0	0	107	17.86
V	12	2.30	1	1.72	4	28.57	0	0	17	2.84
VI	51	9.77	1	1.72	0	0	0	0	52	8.68
VII	5	0.96	2	3.45	1	7.14	0	0	8	1.34
VIII	29	5.56	16	27.59	1	7.14	0	0	46	7.68
IX	67	12.84	1	1.72	0	0	2	40.00	70	11.69
X	79	15.13	4	6.90	0	0	0	0	83	13.86
XI	25	4.79	2	3.45	0	0	0	0	27	4.51
<b>Total</b>	<b>522</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

Tabla LXXII: Raza según tipo histológico.

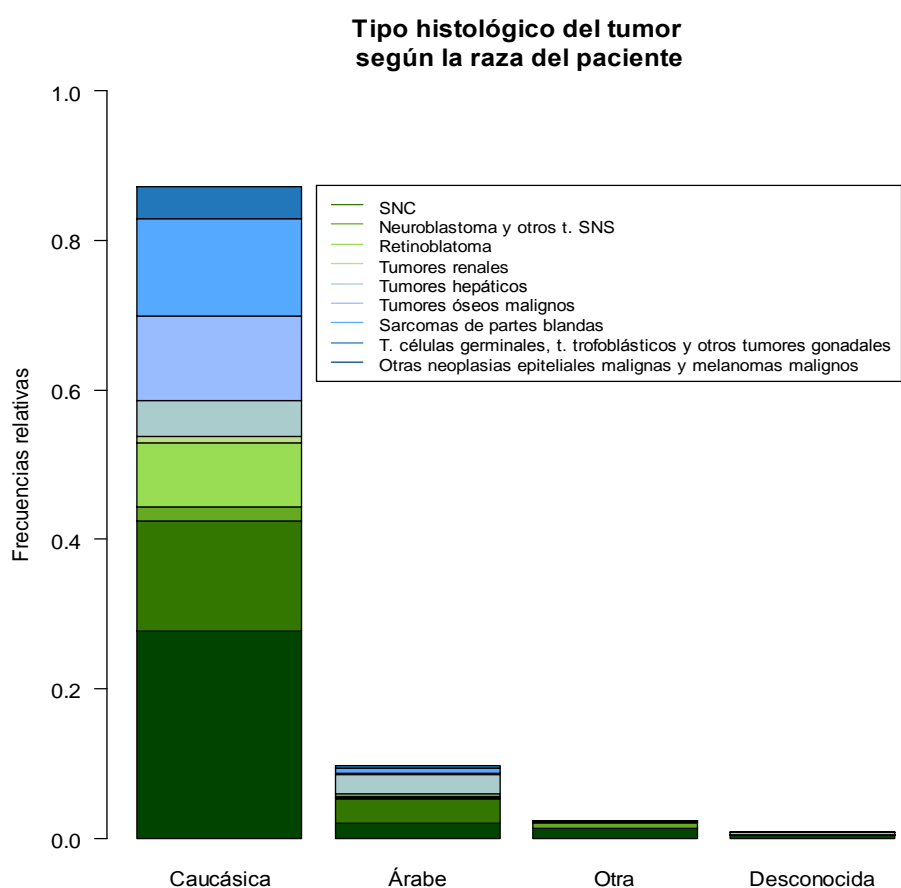


Figura 43: Raza según tipo histológico.

El grupo de pacientes árabes acuden a nuestra Unidad con enfermedad avanzada, por tanto metastásica en el 98.33% de los casos (Tabla LXXIII y Figura 44).

Estadio	Raza									
	Caucásica		Árabe		Otra		Desc		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>I</b>	241	46.17	0	0	0	0	0	0	241	40.23
<b>II</b>	128	24.52	0	0	0	0	0	0	128	21.37
<b>III</b>	105	20.11	0	0	0	0	0	0	105	17.53
<b>IV</b>	43	8.24	57	98.28	6	42.86	0	0	106	17.70
<b>Desc</b>	5	0.96	1	1.72	8	57.14	5	100	19	3.17
<b>Total</b>	<b>522</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>599</b>	<b>100</b>

Tabla LXXIII: Raza según estadio.

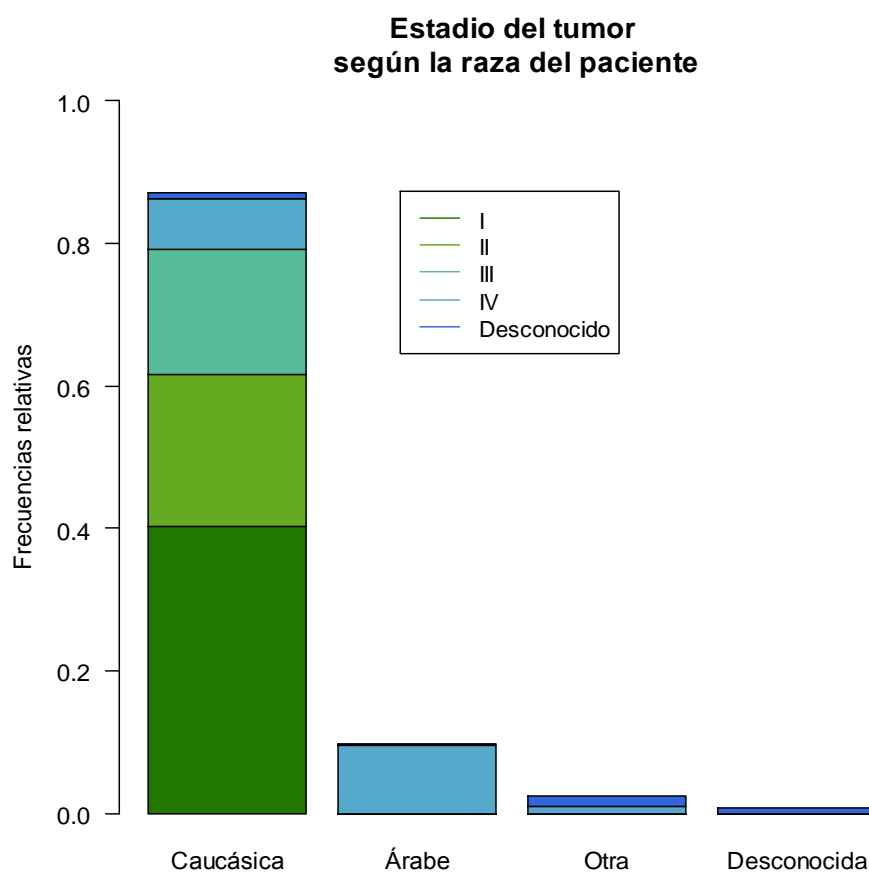


Figura 44: Raza según estadio.

#### IV.3.5.- FACTORES PREDISPONENTES

Entre el total de pacientes del estudio encontramos 55 de ellos con patología previa documentada ó factores predisponentes para el desarrollo de cáncer infantil conocidos (9.18% del total).

De los pacientes diagnosticados de tumores del SNC únicamente 4 de ellos poseían algún factor de riesgo conocido, como son las radiaciones ionizantes en un paciente que fue irradiado como parte del tratamiento de una leucemia linfoblástica aguda y tres niños afectos de neurofibromatosis tipo 1 (2.11%).

En siete pacientes encontramos recogidos en su historia clínica otra serie de malformaciones, como una estenosis del acueducto de Silvio, unairingomielia, un paciente con quistes aracnoideos, dos con hidrocefalia congénita, un síndrome de Bardet-Bield y uno con rubéola congénita, sin que se haya podido demostrar que sean factores de riesgo conocidos como predisponentes para este tipo de tumores.

En nuestra muestra 24 de los 28 pacientes afectos de esta neoplasia eran de la raza caucásica (85.71%).

Entre los pacientes afectos de tumor de Wilms (7.69%), dos de ellos poseían malformaciones genito-urinarias previas, un paciente con reflujo vésico-ureteral y otro con doble sistema excretor.

Los pacientes con patología previa que desarrollaron un sarcoma de partes blandas fueron dos con malformaciones congénitas, un doble arco aórtico y un síndrome de Carney (5.71%).

Un paciente afecto de hepatoblastoma poseía además un síndrome de Beckwith-Wiedemann (12.5%).

En el grupo de tumores germinales encontramos un niño con criptorquidia, una ureterohidronefrosis, y un paciente afecto de síndrome de Klinefelter (3.61%).



Además se registraron en las historias clínicas de los pacientes las siguientes asociaciones:

Ocho pacientes con neuroblastoma presentaban además otras patologías, como una neurofibromatosis tipo 1, dos síndromes de Kinsburne, un síndrome de Rubinstein-Taybi, dos criptorquidias, una agenesia renal y una paciente afecta de fibrosis quística.

Un paciente con carcinoma papilar de tiroides poseía criptorquidia bilateral.

Un paciente con retinoblastoma poseía además una hepatopatía no filiada.

Un niño afecto de adenocarcinoma parotídeo presentó onfalocele.

Un enfermo de sarcoma de Ewing vertebral poseía una malformación vertebral previa.

Un enfermo de feocromocitoma presentaba antecedentes familiares de la misma enfermedad.

#### IV.4.- DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS INICIALES AL DIAGNÓSTICO

##### IV.4.1.- TIPO DE SÍNTOMA INICIAL

El síntoma inicial referido con más frecuencia en el global de pacientes es el de tumoración (no adenopatía), presente en el 33.40% de los casos (Tabla LXXIV).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	169	33.40
<b>Adenopatía</b>	5	0.99
<b>Fiebre, febrícula</b>	45	8.89
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	62	12.25
<b>Dolor osteoarticular</b>	43	8.50
<b>Cojera</b>	12	2.37
<b>Abdominalgia</b>	71	14.03
<b>Cefalea</b>	75	14.82
<b>Focalidad neurológica</b>	124	24.51
<b>Vómitos</b>	88	17.39
<b>Alteraciones endocrinas</b>	10	1.98
<b>Otros</b>	142	28.06

*Tabla LXXIV: Síntomas iniciales al diagnóstico en el global de pacientes.*

En el 24.51% de los pacientes el síntoma inicial fue la aparición de una focalidad neurológica (parálisis motora, crisis convulsivas, entre otras).

Los vómitos están presentes en el 17.39% de los pacientes, seguidos por la cefalea y el dolor abdominal 14.82 y 14.03% de frecuencia respectivamente.

En un 8.89% de los niños apareció la fiebre ó febrícula como primer síntoma y en el 8.50% presentaron dolor osteoarticular.

Los menos frecuentes fueron la cojera (2.37%), las alteraciones endocrinológicas (1.98%) y el hallazgo de una adenopatía (0.99%).

Un porcentaje considerable de pacientes (17.63%) presentaron otros síntomas al diagnóstico, como distensión abdominal, cambios en el hábito intestinal, cambio de carácter o del comportamiento, macrocefalia ó síntomas respiratorios, entre otros.

En 31 pacientes (4.9%) el diagnóstico del tumor fue un hallazgo casual, en una exploración física rutinaria del pediatra, por los padres o al realizarle pruebas complementarias por otros motivos. En 5 pacientes el diagnóstico fue intraútero, por medio de la ecografía prenatal.

#### IV.4.2.- SÍNTOMAS INICIALES POR TIPO HISTOLÓGICO

Analizamos los síntomas que presentaron al diagnóstico los pacientes englobados en cada grupo histológico (Tablas LXXV a LXXXII), y así saber cuál de ellos es más frecuente en cada enfermedad.

En el grupo de los tumores de sistema nervioso central, la clínica al diagnóstico fue de focalidad neurológica (53.97%), cefalea (37.04%) y vómitos (32.28%) (Tabla LXXV).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	1	0.53
<b>Fiebre, febrícula</b>	3	1.59
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	13	6.88
<b>Dolor osteoarticular</b>	1	0.53
<b>Cojera</b>	1	0.53
<b>Abdominalgia</b>	2	1.06
<b>Cefalea</b>	70	37.04
<b>Focalidad neurológica</b>	102	53.97
<b>Vómitos</b>	61	32.28
<b>Alteraciones endocrinas</b>	2	1.06
<b>Otros</b>	20	10.58

*Tabla LXXV: Síntomas iniciales del tipo histológico III.*

Los síntomas que con mayor frecuencia presentaban los pacientes afectados de tumor del grupo IV (neuroblastoma y otros del SNS) fueron la tumoración (39.25%), síntomas constitucionales (24.3%) y fiebre ó febrícula (23.36%) (Tabla LXXVI).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	42	39.25
<b>Adenopatía</b>	1	0.93
<b>Fiebre, febrícula</b>	25	23.36
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	26	24.30
<b>Dolor osteoarticular</b>	13	12.15
<b>Cojera</b>	2	1.87
<b>Abdominalgia</b>	17	15.89
<b>Cefalea</b>	1	0.93
<b>Focalidad neurológica</b>	8	7.48
<b>Vómitos</b>	8	7.48
<b>Otros</b>	50	46.73

*Tabla LXXVI: Síntomas iniciales del tipo histológico IV.*

Los pacientes con retinoblastoma se diagnosticaron con mayor frecuencia por la presencia de leucocoria (64.7%), presentando en el 29.41% de los pacientes una focalidad neurológica, bien sea estrabismo ó nistagmo por déficit de visión (Tabla LXXVII).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Focalidad neurológica</b>	5	29.41
<b>Leucocoria</b>	11	64.70
<b>Otros/desconocido</b>	6	35.29

*Tabla LXXVII: Síntomas iniciales del tipo histológico V.*

Los tumores renales presentaron con mayor frecuencia a su diagnóstico la presencia de una masa palpable (50%), dolor abdominal (23.08%), fiebre (17.31%) ó vómitos (15.38%) (Tabla LXXVIII).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	26	50.00
<b>Fiebre, febrícula</b>	9	17.31
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	5	9.62
<b>Abdominalgia</b>	12	23.08
<b>Vómitos</b>	8	15.38
<b>Otros</b>	14	26.92

*Tabla LXXVIII: Síntomas iniciales del tipo histológico VI.*

Los tumores hepáticos presentaban como principal síntoma inicial la presencia de una tumoración palpable (62.5%) ó síntomas constitucionales (37.5%) (Tabla LXXIX).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	5	62.50
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	3	37.50
<b>Vómitos</b>	1	12.50
<b>Otros</b>	2	25.00

*Tabla LXXIX: Síntomas iniciales del tipo histológico VII.*

En el caso de los tumores óseos malignos (grupo VIII) los síntomas más frecuentes hasta llegar al diagnóstico fueron el dolor osteoarticular (52.17%), la aparición de una tumoración en la zona afecta (32.61%) y con menor frecuencia la cojera ó limitación funcional, los síntomas constitucionales, ó la focalidad neurológica (Tabla LXXX).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	15	32.61
<b>Fiebre, febrícula</b>	2	4.35
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	7	15.22
<b>Dolor osteoarticular</b>	24	52.17
<b>Cojera</b>	8	17.39
<b>Abdominalgia</b>	2	4.35
<b>Cefalea</b>	2	4.35
<b>Focalidad neurológica</b>	8	17.39
<b>Vómitos</b>	1	2.17
<b>Otros</b>	5	10.87

*Tabla LXXX: Síntomas iniciales del tipo histológico VIII.*

Los sarcomas de partes blandas fueron diagnosticados principalmente por la aparición de una tumoración (41.43%), seguido del dolor abdominal (14.29%) y los vómitos (7.14%) (Tabla LXXXI).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	29	41.43
<b>Adenopatía</b>	2	2.86
<b>Fiebre, febrícula</b>	3	4.29
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	4	5.71
<b>Dolor osteoarticular</b>	3	4.29
<b>Abdominalgia</b>	10	14.29
<b>Focalidad neurológica</b>	1	1.43
<b>Vómitos</b>	5	7.14
<b>Otros</b>	18	26.09

*Tabla LXXXI: Síntomas iniciales del tipo histológico IX.*

Los tumores germinales pertenecientes al grupo histológico X presentaron con mayor frecuencia al inicio una tumoración (51.81%) ó dolor abdominal (30.12%) (Tabla LXXXII).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	43	51.81
<b>Fiebre, febrícula</b>	2	2.41
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	3	3.61
<b>Dolor osteoarticular</b>	1	1.20
<b>Cojera</b>	1	1.20
<b>Abdominalgia</b>	25	30.12
<b>Cefalea</b>	2	2.41
<b>Focalidad neurológica</b>	3	3.61
<b>Vómitos</b>	4	4.82
<b>Alteraciones endocrinas</b>	3	3.61
<b>Otros</b>	15	18.07

*Tabla LXXXII: Síntomas iniciales del tipo histológico X.*

Por último, el grupo XI, en el que se engloban varios subtipos histológicos de localización y estirpe más heterogénea, presentaron en su mayoría la tumoración como primer síntoma (29.63%), alteraciones endocrinas (18.52%), abdominalgia (11.11%) u otros síntomas (22.22%) (Tabla LXXXIII).

Síntomas iniciales	n	%
<b>Tumor (no adenopatía)</b>	8	29.63
<b>Adenopatía</b>	2	7.41
<b>Fiebre, febrícula</b>	1	3.70
<b>Astenia, anorexia, pérdida de peso</b>	1	3.70
<b>Dolor osteoarticular</b>	1	3.70
<b>Abdominalgia</b>	3	11.11
<b>Alteraciones endocrinas</b>	5	18.52
<b>Otros</b>	6	22.22

*Tabla LXXXIII: Síntomas iniciales del tipo histológico XI.*

#### IV.5.- TIEMPO MEDIO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO TUMORAL

##### IV.5.1.- TIEMPO MEDIO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO

El tipo tumoral en el que la media de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad es más prolongado en nuestra muestra es el de los tumores del SNC, con 82.54 días de media (Tabla LXXXIV).

En nuestra población la media de días para el diagnóstico de las neoplasias de estirpe epitelial es de 85.05 días y los retinoblastomas de 83.08 días.

Los tumores renales son los que se diagnostican con mayor precocidad, con una media de 8.68 días.

Tiempo medio (en días) desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico		
Tipo histológico	media	mediana
Tumor de SNC	82.54	31
Neuroblastoma y otros SNS	52.19	21
Retinoblastoma	83.08	19
Tumor renal	8.68	2
Tumor hepático	33.83	19
Tumor óseo maligno	61.34	52
Sarcoma de partes blandas	74.09	22
Tumor de células germinales	42.26	7
Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	85.05	61
Total	60.52	20

Tabla LXXXIV: Tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

La mediana de días hasta el diagnóstico más prolongada es la de los tumores óseos malignos, con 52 días, seguida de los tumores de SNC con 31 días de mediana. La mediana de días más corta es nuevamente la de los tumores renales (2 días) (Tabla LXXXIV).



#### IV.5.2.- TIEMPO MEDIO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO POR INTERVALOS DE TIEMPO

Con el interés de conocer si el tiempo de demora en el diagnóstico de la enfermedad tumoral se ha modificado a lo largo de los años en los que se realiza el estudio, en relación con la mejora en las pruebas diagnósticas, el acceso a los servicios sanitarios, la mejor educación sanitaria de la población y la sensibilización del diagnóstico precoz que pueda existir entre los médicos de atención primaria, hemos establecido tres periodos equitativos de años: 1980-1988, 1989-1997 y 1998-2006.

##### ➤ PERIODO 1980-1988

En este plazo el global de tumores se diagnosticaron con una media de 55.89 días y 15 días de mediana (Tabla LXXXV).

Los retinoblastomas son los tumores con una media de días hasta el diagnóstico más prolongada (156.25 días de media), seguidos de neoplasias epiteliales con 132 días. Posteriormente se encuentran los neuroblastomas (74.43 días) y los tumores del SNC (68.47 días). Los tumores hepáticos fueron los que se diagnosticaron con más rapidez, con una media de 3 días y los renales, con 8 días de media.

Tiempo medio (en días) desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, 1980-1988		
Tipo histológico	media	mediana
Tumor de SNC	68.47	31
Neuroblastoma y otros SNS	74.43	31
Retinoblastoma	156.25	37
Tumor renal	8.00	4
Tumor hepático	3.00	3
Tumor óseo maligno	42.33	61
Sarcoma de partes blandas	26.18	22
Tumor de células germinales	61.06	3
Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	132.00	132
<b>Total</b>	<b>55.89</b>	<b>15</b>

*Tabla LXXXV: Media y mediana en días desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, por tipo histológico, años 1980-1988.*

➤ **PERIODO 1989-1997**

En el segundo periodo establecido, la media de días hasta el diagnóstico fue de 58.32 y mediana de 15 (Tabla LXXXVI).

El grupo de neoplasias epiteliales malignas es el que posee una media de días superior, en 97 días, seguida de los sarcomas de partes blandas (89.47 días) y de SNC (84.4 días). Los tumores renales son los que se diagnostican más rápido desde que se presentan los síntomas, de media 6 días.

Tiempo medio (en días) desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, 1989-1997		
Tipo histológico	media	mediana
Tumor de SNC	84.40	30
Neuroblastoma y otros SNS	45.58	18
Retinoblastoma	28.00	21
Tumor renal	6.00	0
Tumor hepático	31.50	32
Tumor óseo maligno	39.00	61
Sarcoma de partes blandas	89.47	17
Tumor de células germinales	30.05	8
Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	97.00	61
<b>Total</b>	<b>58.32</b>	<b>15</b>

*Tabla LXXXVI: Media y mediana en días desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, por tipo histológico, años 1989-1997.*

### ➤ PERIODO 1998-2006

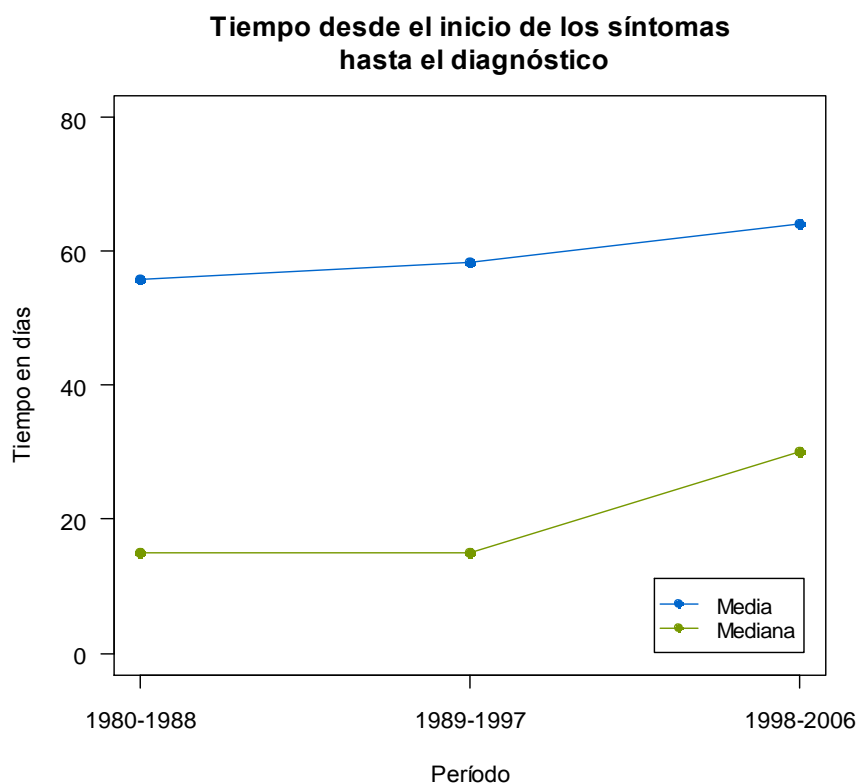
En el tercer periodo estudiado, la media de días hasta el diagnóstico es de 64.07 días, con una mediana de 30 días (Tabla LXXXVII).

En esta época los tumores con mayor tiempo hasta el diagnóstico fueron los sarcomas de partes blandas (84.3 días) y los tumores de SNC (83.9 días).

Los que fueron diagnosticados más rápido son nuevamente los tumores renales, con una media de 14 días.

Tiempo medio (en días) desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, 1998-2006		
Tipo histológico	media	mediana
Tumor de SNC	83.90	31
Neuroblastoma y otros SNS	46.74	29
Retinoblastoma	77.33	17
Tumor renal	14.00	3
Tumor hepático	45.67	30
Tumor óseo maligno	71.27	38
Sarcoma de partes blandas	84.30	30
Tumor de células germinales	41.36	7
Neoplasia epitelial maligna y melanomas malignos	75.00	59
<b>Total</b>	<b>64.07</b>	<b>30</b>

*Tabla LXXXVII: Media y mediana en días desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, por tipo histológico, años 1998-2006.*



*Figura 45: Comparación de media y mediana de los tres periodos*

En la Figura 45 comprobamos cómo tanto la media como la mediana de tiempo hasta el diagnóstico es algo superior en el tercer periodo que en los dos primeros, sin embargo, estas diferencias encontradas no son significativas ( $p: 0.77$ ).

## IV.6.- ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

### IV.6.1.- SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL TOTAL DE TUMORES

La supervivencia encontrada en el grupo estudiado, incluyendo todas las histologías y estadios y para el total de años del estudio, es al año del diagnóstico de 85.6 % (Intervalo de confianza del 95%: 82.6 – 88.7), a los tres años de 71.3% (IC 95%: 67.5 – 75.4) y a los 5 años de 69.1% (IC 95%: 65.1 – 73.3) (Tabla LXXXVIII; Figura 46).

Supervivencia Global	Un año	Tres años	Cinco años
	85.6 (82.6 – 88.7)	71.3 (67.5 – 75.4)	69.1 (65.1 – 73.3)

Tabla LXXXVIII: Supervivencia e intervalo de confianza del global de pacientes.

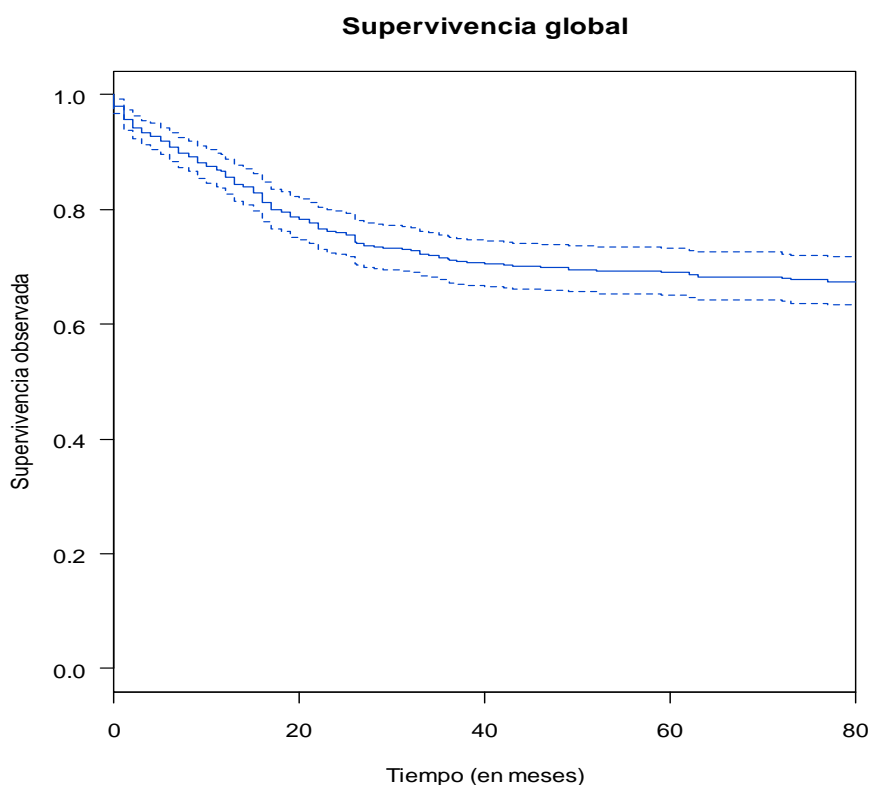


Figura 46: Curva de supervivencia global.

#### IV.6.2.- SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DEL TOTAL DE TUMORES

La supervivencia libre de evento (hasta la recaída tumoral, la progresión, la aparición de un segundo tumor ó el fallecimiento), incluyendo todas las histologías y estadios y para el total de años del estudio, es al año del diagnóstico de 80.2 % (IC 95%: 76.8 – 83.7), a los tres años de 64.1% (IC 95%: 60.1 – 68.5) y a los 5 años de 61.7% (IC 95%: 57.5 – 66.1) (Tabla LXXXIX; Figura 47).

Supervivencia libre de evento	Un año	Tres años	Cinco años
	80.2 (76.8 – 83.7)	64.1 (60.1 – 68.5)	61.7 (57.5 – 66.1)

Tabla LXXXIX: Supervivencia libre de evento e IC 95% del global de pacientes.

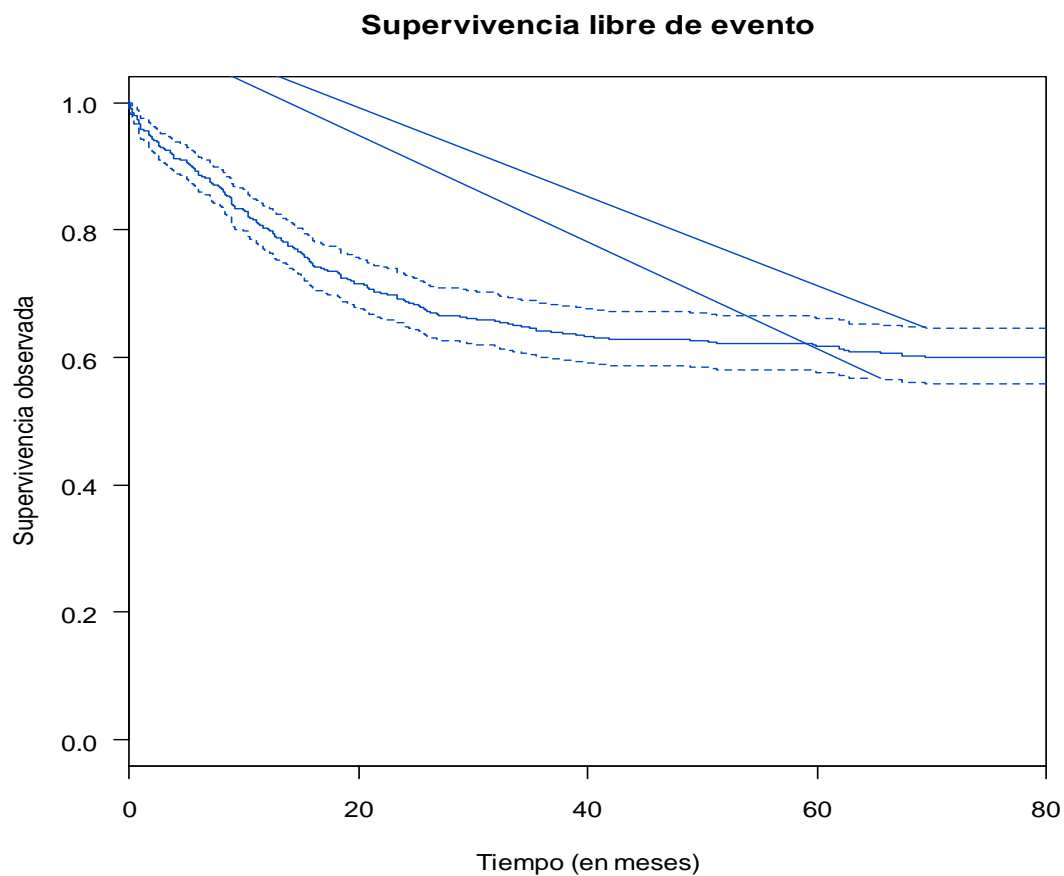


Figura 47: Curva de supervivencia libre de evento.

## IV.7.- ESTUDIO DE LOS POSIBLES FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA

Se analiza la supervivencia de la población, teniendo en cuenta los posibles factores que pueden intervenir en la misma, como son la edad, el sexo, la raza, el tipo histológico, el estadio, la localización y el tiempo hasta el diagnóstico.

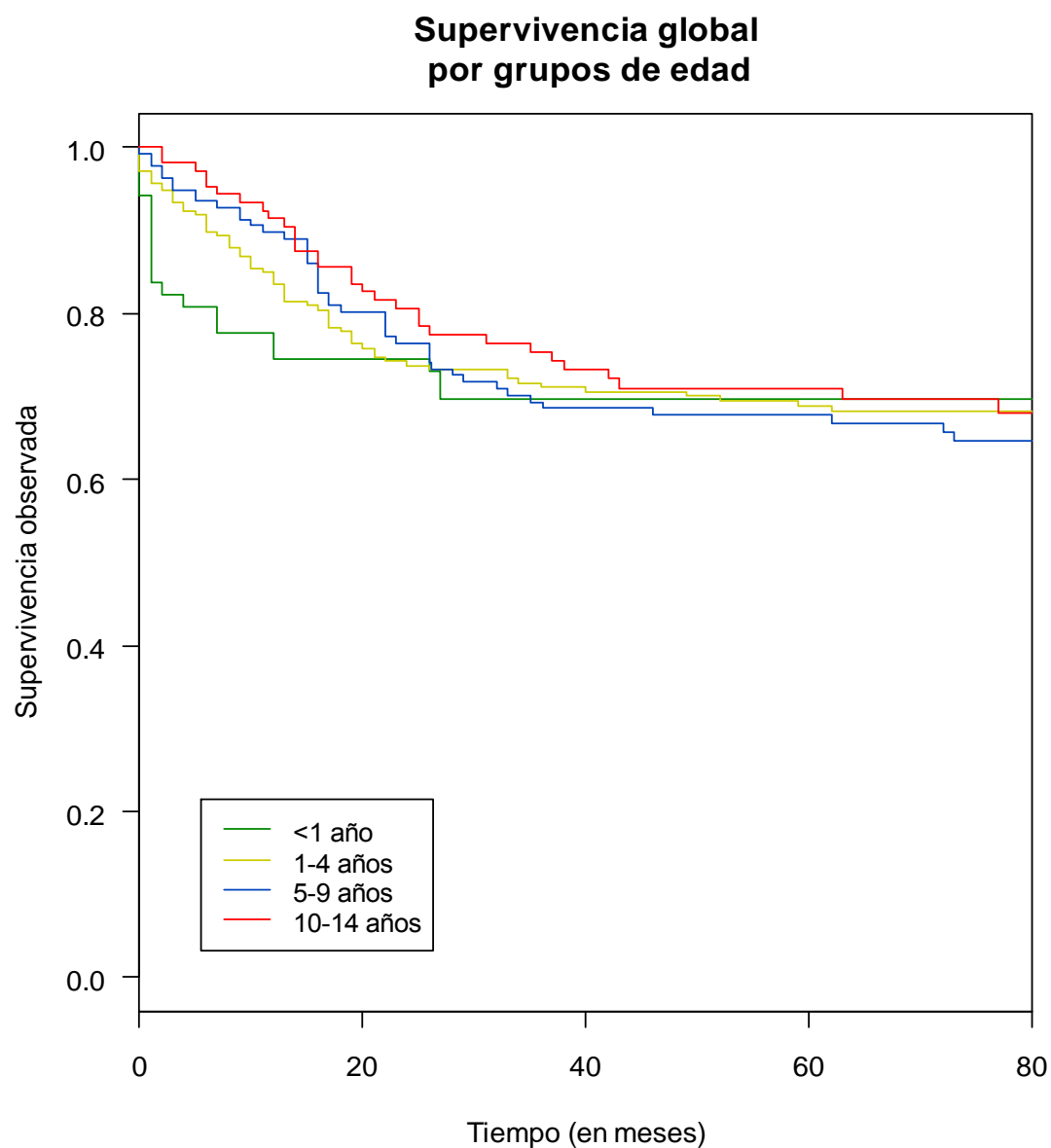
### IV.7.1. –EDAD

Analizamos la supervivencia por grupos de edad, encontrando que el grupo de mejor supervivencia es el de los niños mayores (10 a 14 años), con un 71.0% (IC 95%: 62.6% – 80.6%), y el de menor supervivencia el de 5-9 años, con 67.7% (IC 95%: 60.2% – 76.2%) (Tabla XC y Figura 48).

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
<1 año	74.6 (64.9 – 85.8)	69.7 (59.5 – 81.8)	69.7 (59.5 – 81.8)
1-4 años	83.4 (78.5 – 88.7)	71.1 (65.1 – 77.7)	68.8 (62.6 – 75.6)
5-9 años	89.8 (84.9 – 95.0)	69.4 (61.9 – 77.7)	67.7 (60.2 – 76.2)
10-14 años	91.4 (86.2 – 96.9)	75.4 (67.4 – 84.3)	71.0 (62.6 – 80.6)

*Tabla XC: Supervivencia por grupos de edad.*

No existen diferencias significativas en la supervivencia de los distintos grupos de edad al compararlos entre sí ( $p=0.909$ ).



*Figura 48: Supervivencia por grupos de edad*

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>1-4 años</b>	0.969	0.587	1.599	0.902
<b>5-9 años</b>	1.044	0.619	1.759	0.872
<b>10-14 años</b>	0.882	0.504	1.543	0.661

*Tabla XCI: Modelo de Cox para los grupos de edad.*



Analizando la Tabla XCI, en la que expresamos los resultados del Modelo de Cox para los diferentes grupos de edad, comprobamos cómo el riesgo instantáneo de muerte de los niños con edades comprendidas entre 1 y 4 años con respecto a los que tienen entre 0 y 1, es 0.97. No es significativo ( $p=0.90$ ).

El riesgo instantáneo de muerte de los niños con edades comprendidas entre 5 y 9 años con respecto a los que tienen entre 0 y 1, es 1.04. No es significativo ( $p=0.87$ ).

El riesgo instantáneo de muerte de los niños con edades comprendidas entre 10 y 14 años con respecto a los que tienen entre 0 y 1, es 0.88. No es significativo ( $P=0.66$ ).

Podemos afirmar que no se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los grupos de edad, en comparación con el de lactantes.

#### IV.7.2. –SEXO

La supervivencia entre los sexos es similar (69.0% a los 5 años en varones y 69.2% en las niñas) (Tabla XCII y Figura 49).

No existen diferencias significativas respecto a la supervivencia entre ambos sexos ( $p=0.949$ ).

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
<b>Varones</b>	85.8 (81.8 – 90.0)	71.4 (66.3 – 77.0)	69.0 (63.7 – 74.7)
<b>Mujeres</b>	85.4 (81.0 – 90.1)	71.2 (65.5 – 77.4)	69.2 (63.4 – 75.6)

Tabla XCII: Supervivencia por sexo.

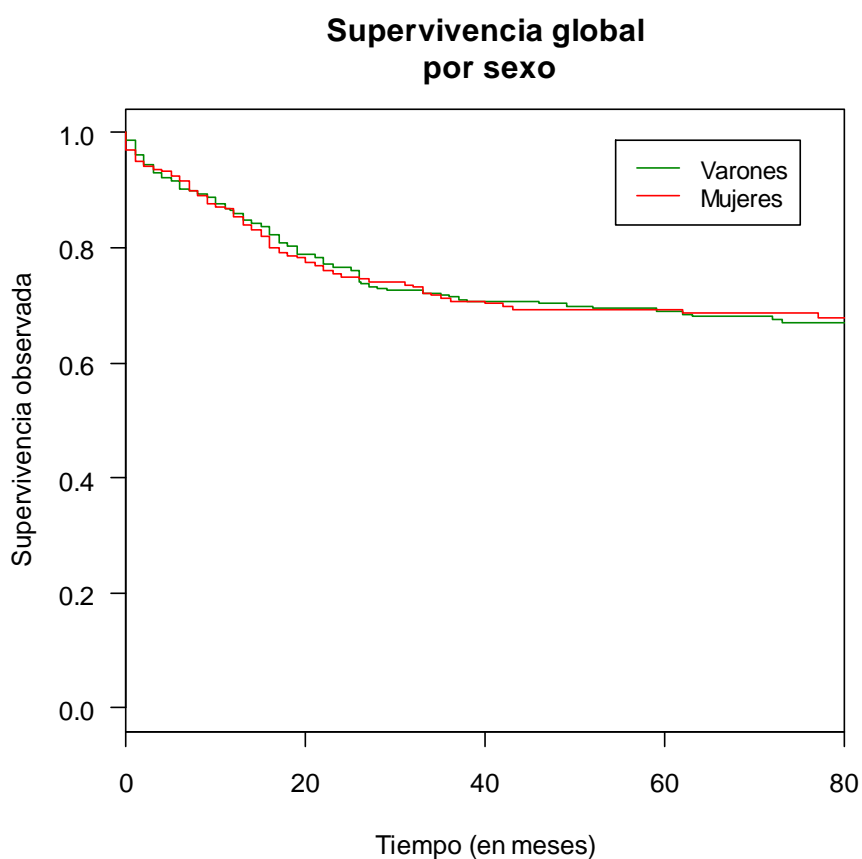


Figura 49: Supervivencia por sexo.

El riesgo instantáneo de muerte de los varones con respecto a las mujeres, es 1.01. No es significativo ( $p=0.949$ ), así que no podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos (Tabla XCIII).

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>Mujeres</b>	1.01	0.743	1.372	0.949

*Tabla XCIII: Modelo de Cox para el sexo.*

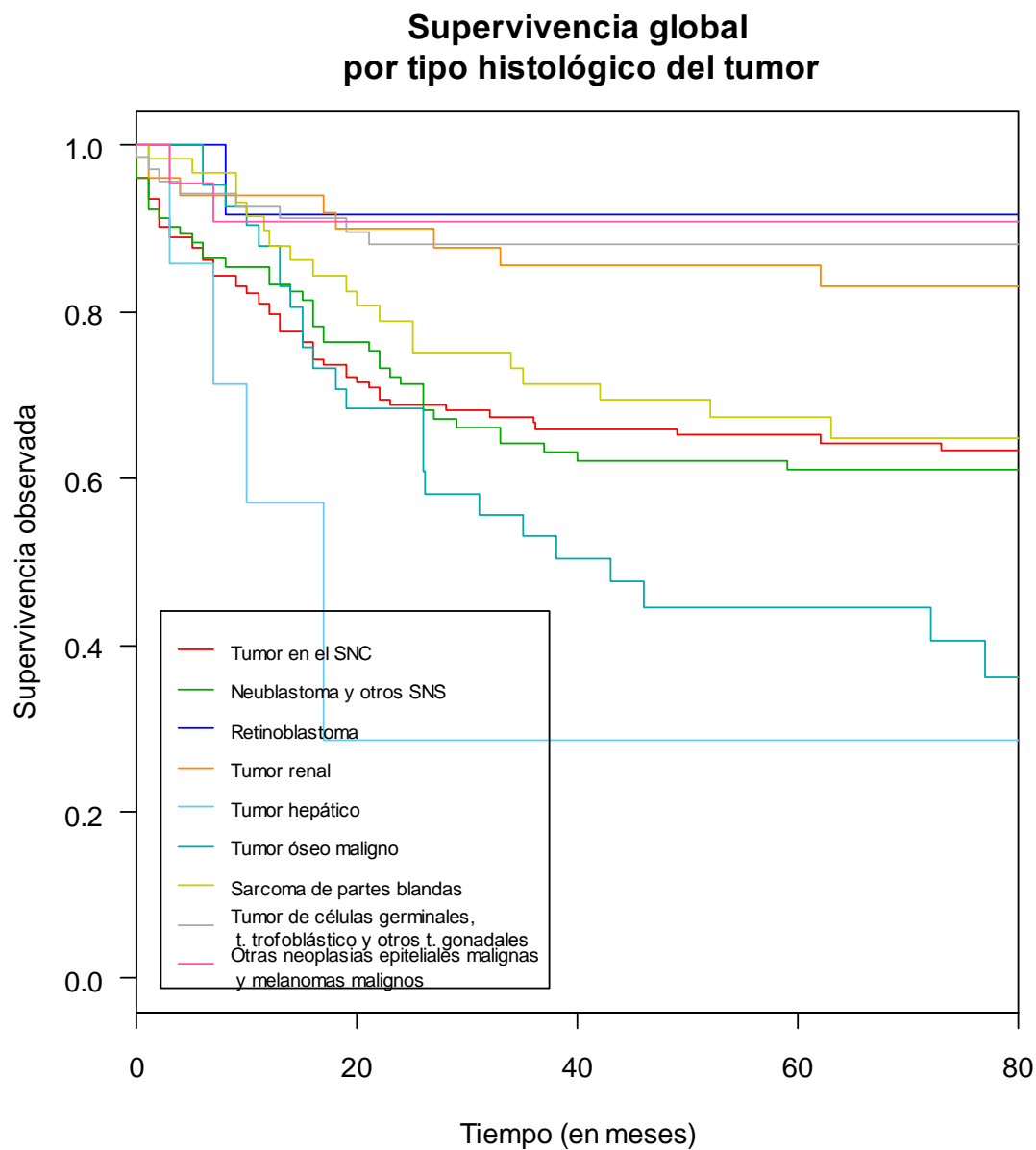
#### IV.7.3. –TIPO HISTOLÓGICO

Si analizamos la supervivencia de nuestra población por histologías, comprobamos que los grupos con mayor supervivencia a 5 años son los retinoblastomas con 91.6% (IC 95%: 77.3% – 100%), las neoplasias epiteliales con 90.9% (IC 95%: 79.7% – 100%), los tumores de células germinales con el 88.0% de supervivencia (IC 95%: 80.6% – 96.2%) (Tabla XCIV y Figura 50).

El grupo de menor supervivencia a 5 años es el de los tumores hepáticos, con un 28.6% (IC 95%: 8.9% – 92.2%). Otro grupo con una supervivencia baja es el de los tumores óseos malignos, que en nuestra muestra alcanza el 44.6% (IC 95%: 31.4% – 63.4%).

Supervivencia por grupo histológico	Un año	Tres años	Cinco años
<b>Tumor SNC</b>	79.7 (73.5 – 86.3)	66.7 (59.6 – 74.7)	65.2 (57.9 – 73.3)
<b>Neuroblastoma y otros SNS</b>	83.4 (76.5 – 90.9)	64.1 (55.4 – 74.3)	61.0 (52.1 – 71.4)
<b>Retinoblastoma</b>	91.6 (77.3 – 100)	91.6 (77.3 – 100)	91.6 (77.3 – 100)
<b>Tumor renal</b>	94.0 (87.6 – 100)	85.6 (76.3 – 96.1)	85.6 (76.3 – 96.1)
<b>Tumor hepático</b>	57.1 (30.1 – 100)	28.6 (8.9 – 92.2)	28.6 (8.9 – 92.2)
<b>Tumor óseo maligno</b>	87.9 (78.5 – 98.4)	53.1 (39.7 – 71.0)	44.6 (31.4 – 63.4)
<b>Sarcoma de partes blandas</b>	87.9 (79.9 – 96.7)	71.5 (60.5 – 84.4)	67.3 (55.9 – 81.0)
<b>Tumor de células germinales</b>	92.7 (86.8 – 99.1)	88.0 (80.6 – 96.2)	88.0 (80.6 – 96.2)
<b>Otras neoplasias epiteliales</b>	90.9 (79.7 – 100)	90.9 (79.7 – 100)	90.9 (79.7 – 100)

Tabla XCIV: Supervivencia global a 1, 3 y 5 años por grupos histológicos.



*Figura 50: Supervivencia global por grupos histológicos.*

Se han encontrado evidencias de diferencia en la supervivencia de los pacientes, según el tipo histológico del tumor ( $p < 0.0001$ ).

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>IV</b>	1.086	0.726	1.623	0.687
<b>V</b>	0.172	0.024	1.247	0.082
<b>VI</b>	0.425	0.210	0.861	0.017
<b>VII</b>	2.794	1.116	6.994	0.028
<b>VIII</b>	1.672	1.033	2.705	0.036
<b>IX</b>	0.884	0.529	1.475	0.636
<b>X</b>	0.289	0.137	0.608	0.001
<b>XI</b>	0.224	0.054	0.920	0.038

*Tabla XCV: Modelo de Cox para los grupos histológicos.*

Comparamos el riesgo instantáneo de muerte de todas las histologías con respecto al grupo III, que es el más numeroso (Tabla XCV):

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico IV con respecto a los que tenían tipo III, es 1.1, que no es significativo ( $p=0.68$ ).

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico V con respecto a los que tenían tipo III, es 0.17 o, lo que es lo mismo, el riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico III con respecto a los que tenían tipo V, es 5.8. No es significativo ( $p=0.08$ ), así que podemos decir que no se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico VI con respecto a los que tenían tipo III, es 0.42 o, lo que es lo mismo, el riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico III con respecto a los que tenían tipo VI, es 2.35. Esta diferencia es significativa ( $p=0.01$ ).

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico VII con respecto a los que tenían tipo III, es 2.8. Es significativo ( $p=0.028$ ), así que podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico VIII con respecto a los que tenían tipo III, es 0.9 y es significativo ( $p=0.036$ ).

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico IX con respecto a los que tenían tipo III, es 1.1. No es significativo ( $p=0.63$ ), así que no podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico X con respecto a los que tenían tipo III, es 0.3 o, lo que es lo mismo, el riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico III con respecto a los que tenían tipo X, es 3.5. Es significativo ( $p=0.001$ ), por lo que afirmamos que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia entre los dos grupos.

-El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico XI con respecto a los que tenían tipo III, es 0.22 o, lo que es lo mismo, el riesgo instantáneo de muerte de las pacientes con tipo histológico III con respecto a los que tenían tipo XI, es 4.5. Esta diferencia entre los dos grupos es significativa ( $p=0.038$ ).

#### IV.7.4. –ESTADIO TUMORAL

La supervivencia va disminuyendo en relación con el grado de extensión de la enfermedad tumoral, de tal modo que el grupo con mejor supervivencia es el Estadio I, con una supervivencia a 5 años de 95.4% (IC 95%: 92.5% – 98.4%) y el de menor supervivencia el Estadio IV, con 37.0% (IC 95%: 28.3% – 48.3%) (Tabla XCVI y Figura 51).

Supervivencia por estadio	Un año	Tres años	Cinco años
<b>Estadio I</b>	97.4 (95.3 – 99.7)	95.3 (92.3 – 98.3)	95.3 (92.3 – 98.3)
<b>Estadio II</b>	83.1 (76.4 – 90.3)	69.2 (61.0 – 78.4)	69.2 (61.0 – 78.4)
<b>Estadio III</b>	71.7 (63.2 – 81.3)	54.0 (44.8 – 65.2)	50.4 (41.1 – 61.8)
<b>Estadio IV</b>	81.7 (74.3 – 89.7)	46.3 (37.2 – 57.5)	37.8 (29.0 – 49.3)
<b>Desconocido</b>	62.2 (40.8 – 94.9)	46.7 (26.1 – 83.5)	46.7 (26.1 – 83.5)

Tabla XCVI: Supervivencia a 1, 3 y 5 años por estadios.

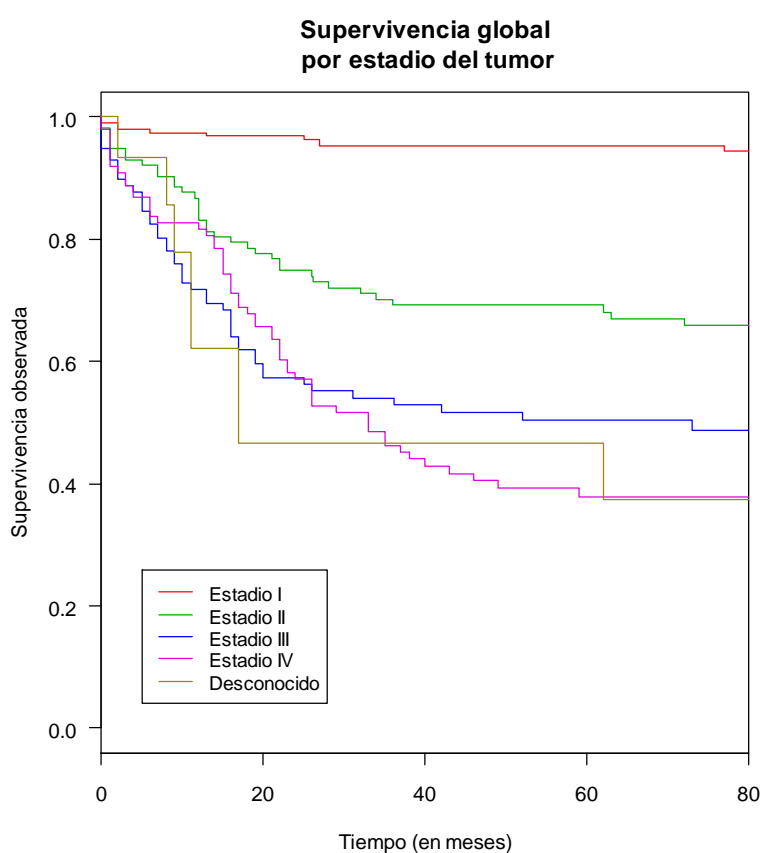


Figura 51: Supervivencia por estadios.



Hay evidencias de diferencia en la supervivencia de los pacientes, según el estadio del tumor ( $p=0$ ).

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>Estadio II</b>	6.982	3.568	13.66	< 0.0005
<b>Estadio III</b>	13.180	6.855	25.34	< 0.0005
<b>Estadio IV</b>	15.158	7.949	28.90	< 0.0005

*Tabla XCVII: Modelo de Cox para los estadios.*

El riesgo instantáneo de muerte de los pacientes en estadios II, III ó IV, con respecto a los estadios I, es respectivamente de 6.9, 13.2 y 15.1 (Tabla XCVII). Cada una de estas diferencias apreciadas es significativa ( $p<0.0005$ ), así que podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los todos los grupos comparados con el estadio I.

#### IV.7.5. –LOCALIZACIÓN

Analizamos a continuación si la localización tumoral podía influir en la supervivencia de los pacientes. Para ello tomamos las dos localizaciones más frecuentes en nuestro estudio, que fueron el SNC y el abdomen; el resto de localizaciones se englobaron en un sólo grupo debido al menor número de pacientes en cada uno de ellos de forma individual.

Comprobamos como la supervivencia a 5 años para las dos localizaciones más frecuentes no presentan diferencias entre sí. Los tumores localizados en abdomen poseen una supervivencia a 5 años de 64.2% (IC 95%: 56.9-72.6%) y para los de SNC de 63.4% (IC 95%: 56.3-71.4%) (Tabla XCVIII y Figura 52).

Hay evidencias de diferencia en la supervivencia de los pacientes en función de la localización del tumor ( $p=0.002$ ).

Supervivencia por localización	Un año	Tres años	Cinco años
<b>Abdomen</b>	86.1 (80.8 – 91.8)	66.6 (59.3 – 74.7)	64.2 (56.9 – 72.6)
<b>Tumor en el SNC</b>	77.1 (70.9 – 83.9)	64.9 (57.8 – 72.7)	63.4 (56.3 – 71.4)
<b>Otros</b>	92.1 (88.4 – 95.9)	80.1 (74.7 – 85.9)	77.3 (71.6 – 83.4)

*Tabla XCVIII: Supervivencia en función de la localización tumoral.*

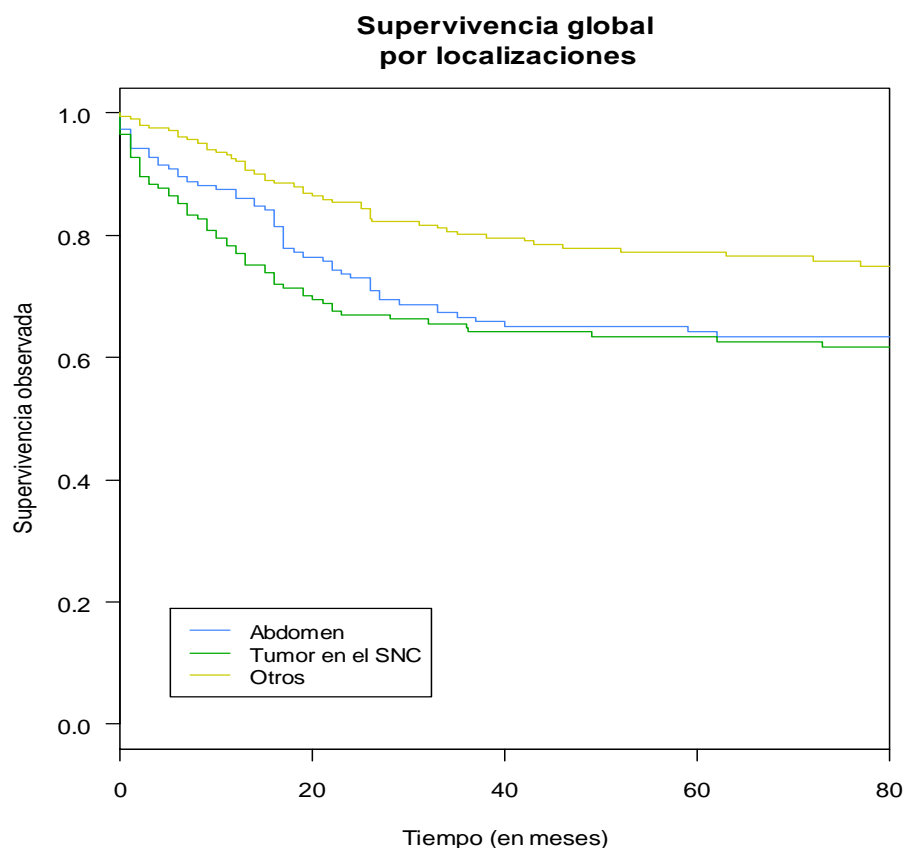


Figura 52: Supervivencia en función de la localización tumoral.

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>SNC</b>	1.056	0.735	1.515	0.767
<b>Otros</b>	0.572	0.389	0.840	0.004

Tabla XCIX: Modelo de Cox para la localización.

El riesgo instantáneo de muerte de los pacientes con tumor en el SNC, con respecto a quienes lo tuvieron abdominal, es 1.05. No es significativo ( $p=0.767$ ), así que no podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.

El riesgo instantáneo de muerte de los pacientes con otra localización distinta de SNC y abdomen, respecto a la localización abdominal, es 0.57. Es significativo ( $p=0.004$ ), así que podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.

#### IV.7.6.- TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO

Con la intención de analizar la influencia del tiempo de demora hasta el diagnóstico en la supervivencia, se han establecido una serie de periodos de tiempo para poder posteriormente compararlos (Tabla C).

Tiempo hasta el diagnóstico	< 30 d	30-60 d	60-90 d	90-120 d	> 120 d
n	291	65	61	18	63

Tabla C: Pacientes por periodo de tiempo hasta el diagnóstico.

Comprobamos cómo la mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de 1 mes desde el inicio de los síntomas (291 pacientes, 49.25% del total) (Tabla C).

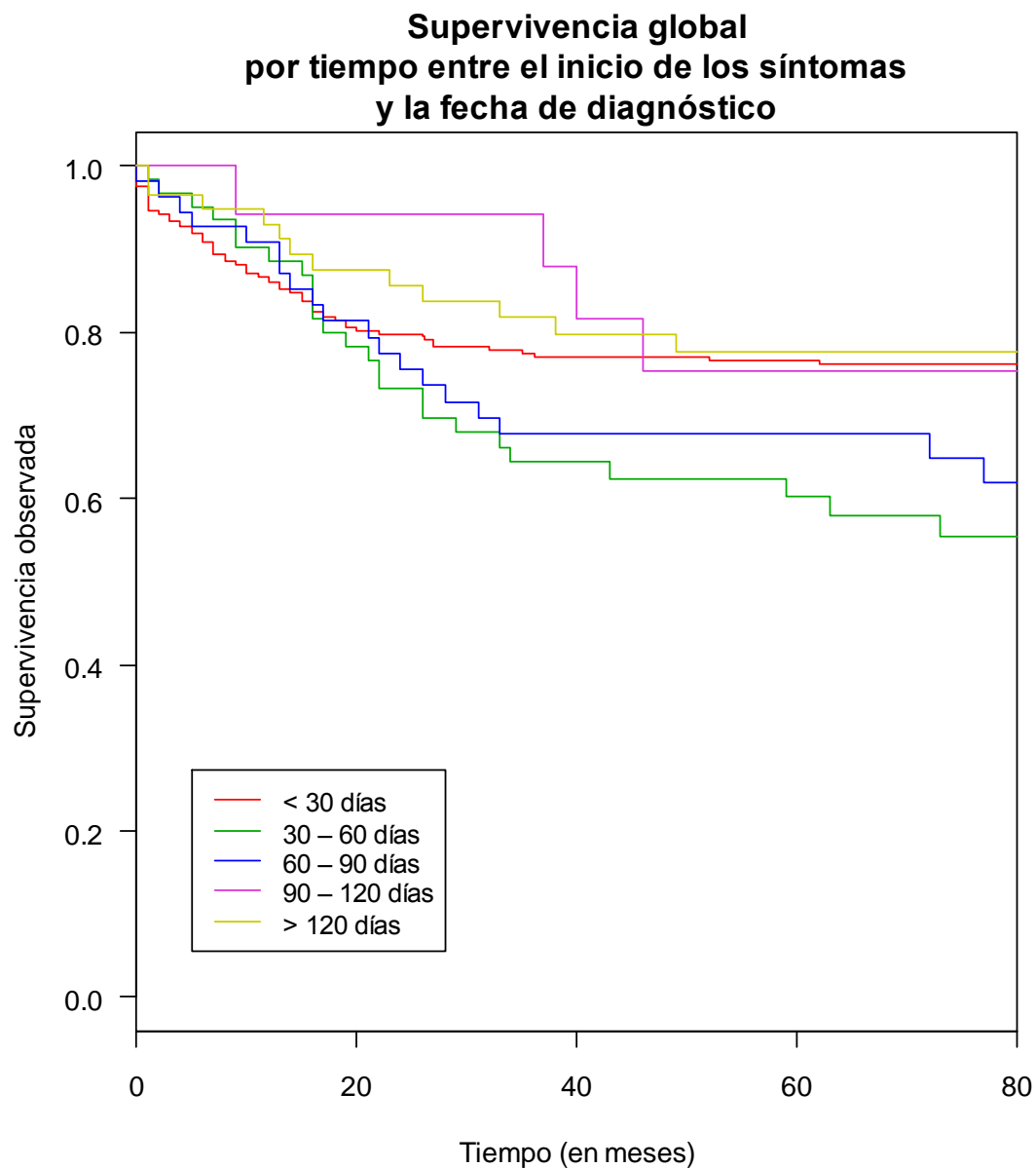
Tiempo desde inicio síntomas hasta diagnóstico	Un año	Tres años	Cinco años
< 30 días	85.9 (81.9 – 90.2)	77.4 (72.6 – 82.6)	76.6 (71.6 – 81.9)
30 – 60 días	88.5 (80.9 – 96.9)	64.4 (53.2 – 77.9)	60.2 (48.7 – 74.4)
60 – 90 días	90.8 (83.4 – 98.8)	67.8 (56.2 – 81.7)	67.8 (56.2 – 81.7)
90 – 120 días	94.1 (83.6 – 100)	94.1 (83.6 – 100)	75.3 (56.9 – 99.6)
> 120 días	93.0 (86.6 – 99.9)	81.8 (72.2 – 92.7)	77.5 (67.0 – 89.7)

Tabla CI: Supervivencia a 1, 3 y 5 años por tiempo hasta el diagnóstico.

El grupo de los pacientes con diagnóstico antes del mes tienen una supervivencia a 5 años del 76.6% (IC 95%: 71.6-81.9%), y la que poseen los diagnosticados con un tiempo de demora superior a 120 días es de 77.5% (IC 95%: 67.0-89.7%) (Tabla CI y Figura 53).

Los pacientes con diagnóstico entre 30 y 60 días tienen una supervivencia inferior que el resto de los grupos a 5 años, que es del 60.2% (IC 95%: 48.7-74.4%) (Tabla CI y Figura 53).

No hay evidencias de diferencia en la supervivencia de los pacientes, según el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico del tumor (P=0.102).



*Figura 53: Supervivencia por tiempo hasta el diagnóstico.*

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>30-60 d</b>	1.696	1.072	2.684	0.024
<b>60-90 d</b>	1.448	0.870	2.410	0.154
<b>90-120 d</b>	0.779	0.282	2.147	0.629
<b>&gt;120 d</b>	0.891	0.492	1.614	0.704

*Tabla CII: Modelo de Cox para los intervalos de tiempo hasta el diagnóstico.*

El riesgo instantáneo de muerte de los pacientes cuyo tiempo entre el inicio de los síntomas y el del diagnóstico duró entre 30 y 60 días, con respecto a quienes tuvieron un tiempo inferior a 30 días, es 1.69 (Tabla CII). Esta diferencia es significativa ( $p=0.02$ ).

No se aprecian diferencias significativas en el riesgo instantáneo de muerte de los grupos de 60-90 días, 90-120 ó > 120 días respecto a los de menos de 30 días (Tabla CII).

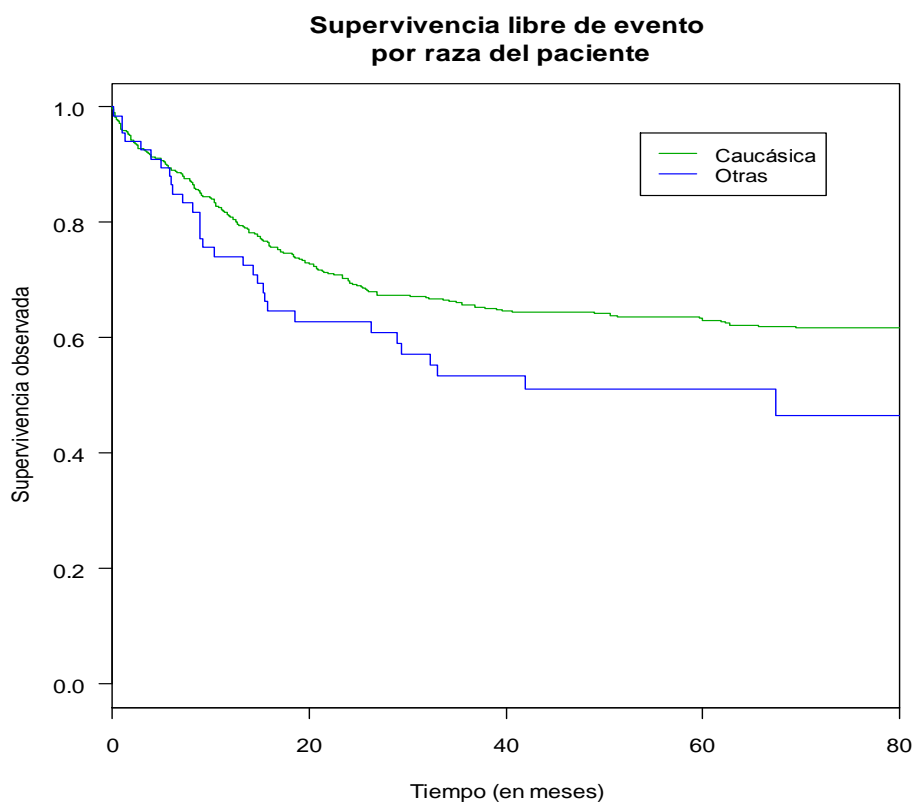
#### IV.7.7.- RAZA

Estudiamos la supervivencia de los pacientes en función de la raza a la que pertenecían. Para el estudio de supervivencia hemos estudiado la raza caucásica (grupo más numeroso) frente al resto de etnias agrupadas.

Encontramos que el grupo de pacientes de raza caucásica presentaban una supervivencia a 5 años de 63.1% (IC 95%: 58.8-67.8%), mientras el resto de razas un 51.2% (IC 95%: 39.8-65.7%) (Tabla CIII y Figura 54).

Supervivencia por raza	Un año	Tres años	Cinco años
<b>Caucásica</b>	81.1 (77.5 – 84.7)	65.6 (61.4 – 70.2)	63.1 (58.8 – 67.8)
<b>Otras</b>	74.1 (64.2 – 85.5)	53.3 (42.1 – 67.6)	51.2 (39.8 – 65.7)

*Tabla CIII: Supervivencia en función de la raza.*



*Figura 54: Supervivencia en función de la raza.*

Comprobamos que la diferencia observada respecto a la supervivencia de los pacientes de raza caucásica respecto al resto de razas es significativa ( $p=0.05$ ).

HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
1.459	0.994	2.141	0.053

*Tabla CIV: Modelo de Cox para la raza.*

El riesgo instantáneo de muerte de los pacientes de raza distinta a la caucásica con respecto a los caucásicos, es 1.46 (Tabla CIV). Es significativo, así que podemos decir que se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia entre los pacientes caucásicos y los de las demás razas.



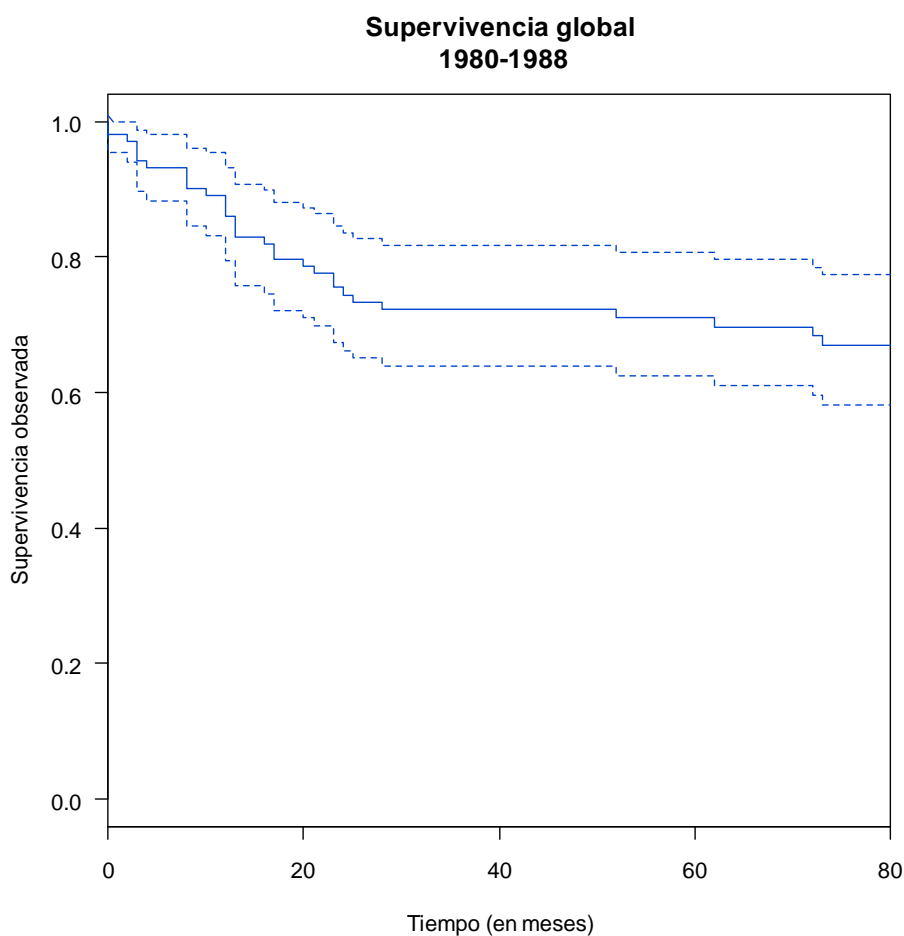
#### IV.7.8.- PERIODO DE TIEMPO

Estudiamos la supervivencia en los tres periodos de tiempo en los que dividimos previamente el estudio (1980-1988, 1989-1997 y 1998-2006), con el objetivo de conocer si existen diferencias entre sí (Tablas CV a CVIII; Figuras 55 a 58).

En el periodo inicial (1980-88) encontramos una supervivencia global a 5 años de 71.1% (IC 95%: 62.4-80.7%) (Tabla CV y Figura 55).

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
Global	86.0 (79.5 – 93.1)	72.2 (63.8 – 81.7)	71.0 (62.4 – 80.7)

*Tabla CV: Supervivencia global del periodo 1980-1988.*

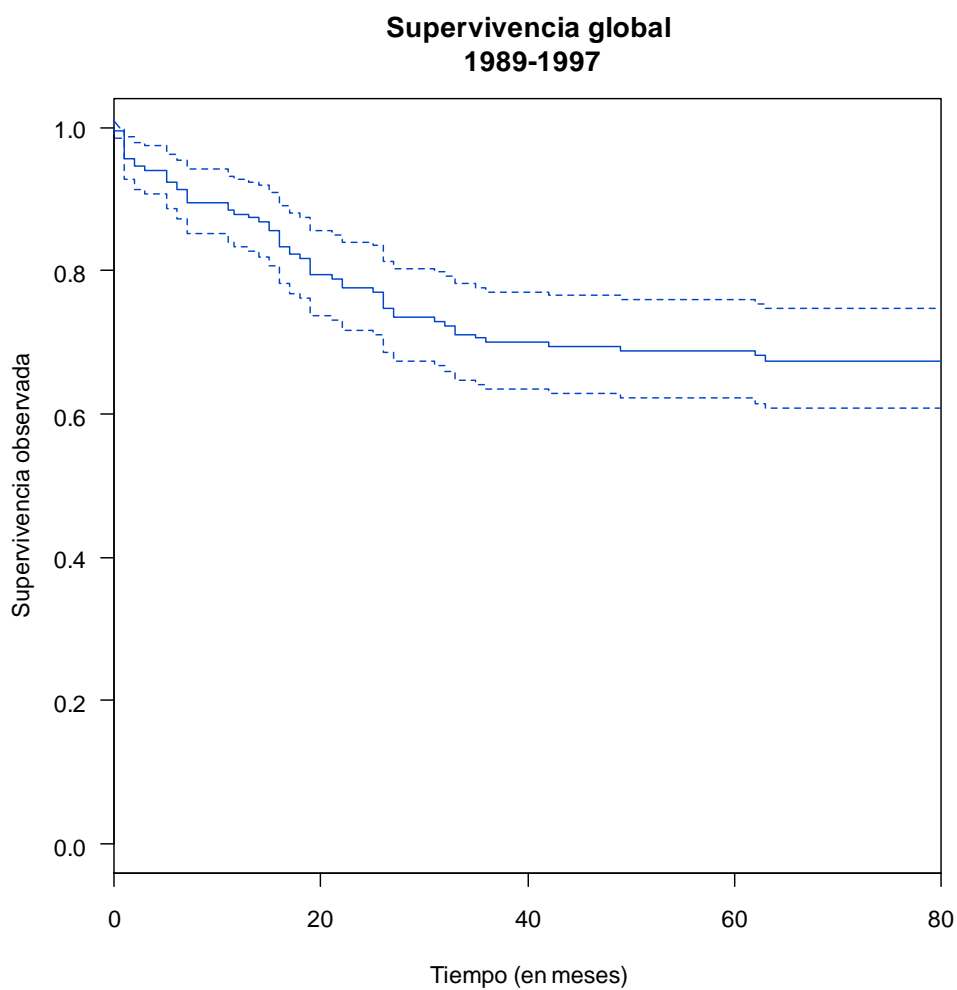


*Figura 55: Supervivencia global del periodo 1980-1988.*

En el periodo 1989-1997 la supervivencia global a 5 años fue de 68.8% (IC 95%: 62.2-76.0%) (Tabla CVI y Figura 56).

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
Global	87.9 (83.3 – 92.8)	70.0 (63.5 – 77.1)	68.8 (62.2 – 76.0)

*Tabla CVI: Supervivencia global del periodo 1989-1997.*

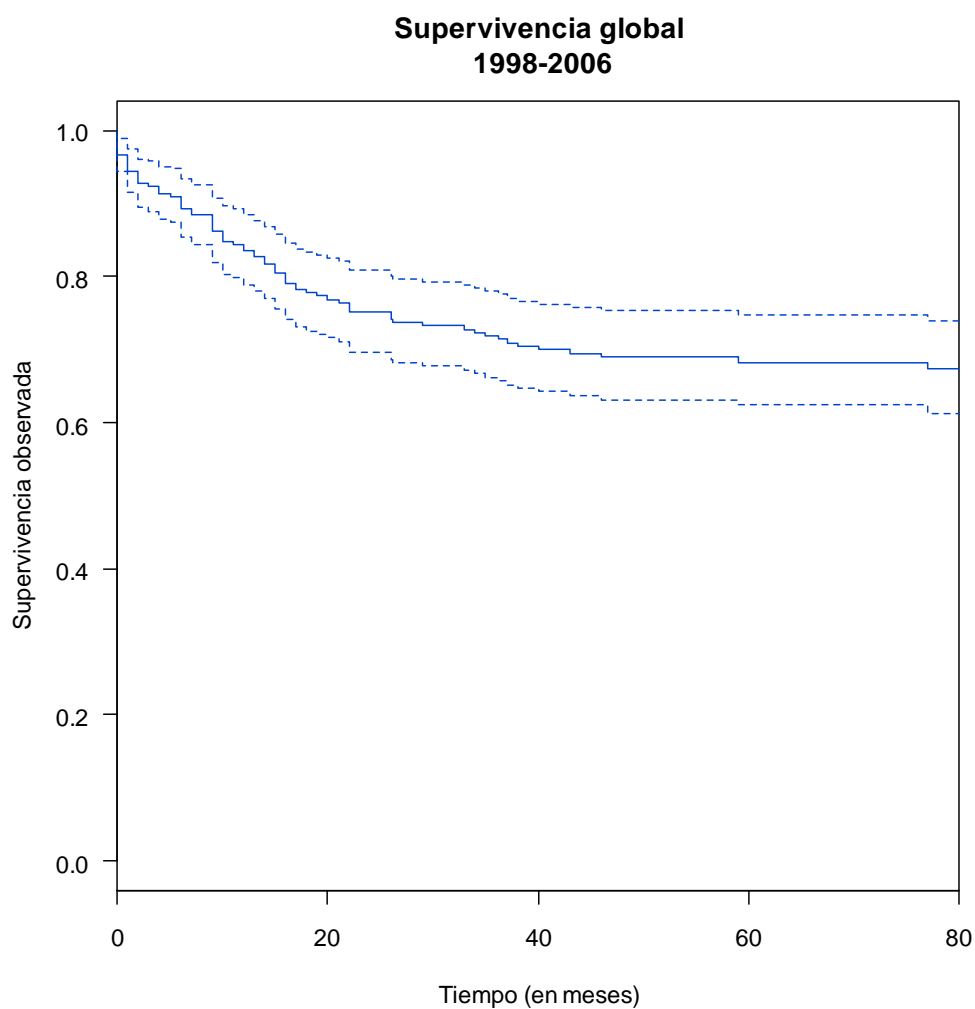


*Figura 56: Supervivencia global del periodo 1989-1997.*

En el periodo 1998-2006 la supervivencia global a 5 años fue de 68.3% (IC 95%: 62.4-74.7%) (Tabla CVII y Figura 57).

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
Global	83.6 (78.9 – 88.5)	71.9 (66.2 – 78.0)	68.3 (62.4 – 74.7)

*Tabla CVII: Supervivencia global del periodo 1998-2006.*

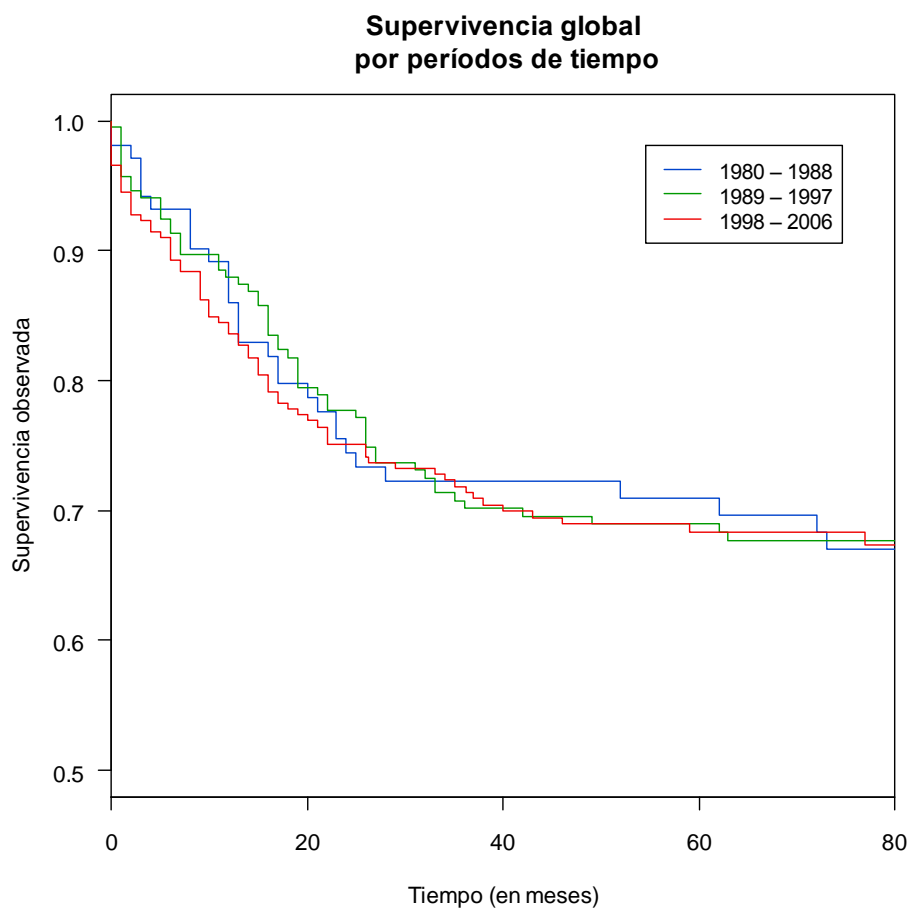


*Figura 57: Supervivencia global del periodo 1998-2006.*

La Tabla CVIII y la Figura 58 expresan la supervivencia de los tres periodos de forma conjunta, para poder compararlos entre sí.

Supervivencia	Un año	Tres años	Cinco años
<b>1980 – 1988</b>	86.0 (79.5 – 93.1)	72.2 (63.8 – 81.7)	71.0 (62.4 – 80.7)
<b>1989 – 1997</b>	87.9 (83.3 – 92.8)	70.0 (63.5 – 77.1)	68.8 (62.2 – 76.0)
<b>1998 – 2006</b>	83.6 (78.9 – 88.5)	71.9 (66.2 – 78.0)	68.3 (62.4 – 74.7)

*Tabla CVIII: Supervivencia global de los tres periodos.*



*Figura 58: Supervivencia global de los tres periodos.*

No existen diferencias significativas respecto a la supervivencia de los pacientes entre los tres periodos de tiempo establecidos ( $p=0.937$ ).

Si realizamos el modelo de Cox para comparar los dos periodos segundos respecto al primero (1980-1988) (Tabla CIX) comprobamos cómo el riesgo instantáneo de muerte de los niños diagnosticados en los periodos 1989-1997 y 1998-2006 con respecto a los diagnosticados entre 1980 y 1988, es 1.01 y 1.06 respectivamente. No es significativo, por lo que afirmamos que no se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos comparados con el primero.

	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Significación
<b>1989-1997</b>	1.012	0.657	1.558	0.955
<b>1998-2006</b>	1.067	0.702	1.622	0.761

*Tabla CIX: Modelo de Cox comparando los periodos de tiempo*

#### **IV.8.- SECUELAS, RECAIDAS, SEGUNDOS TUMORES**

En la recogida de datos de la muestra se tuvo en cuenta la aparición de un evento durante el periodo de seguimiento de cada paciente. Éste evento podía ser una recaída de la enfermedad, tanto local como metastásica, progresión de la misma u otro tipo de evento relevante para la vida del paciente, tal como una segunda neoplasia.

No se han tenido en cuenta las secuelas derivadas del tratamiento, tales como miocardiopatía, insuficiencia renal, hipoacusia, u otras que pueden igualmente modificar la calidad de vida del niño superviviente de una enfermedad maligna.

Un total de 119 pacientes (19.07%) experimentaron un evento de los anteriormente expresados.

Seis pacientes (0.0096 %) presentaron un segundo tumor:

-Un neurofibrosarcoma en un paciente con ganglioneuroblastoma

-Un hepatoblastoma en una paciente con adenoma suprarrenal afecta de enfermedad de Beckwith-Wiedeman.

-Un sarcoma de Ewing en una niña superviviente de tumor de Wilms.

-Dos leucemias mieloides agudas, en un niño afecto de osteosarcoma y en una paciente con rabdomiosarcoma.

-Y un paciente desarrolló un tumor de Wilms contralateral después de ser tratado del primero.

Un total de 98 pacientes (15.7%) presentaron una recaída local y/o metastásica de la enfermedad. Y 16 del total (2.5%) padecieron una progresión de la enfermedad, refractaria al tratamiento de primera línea.

## **V.- DISCUSIÓN**

## V.- DISCUSIÓN

### V.1.- ESTUDIO DE TENDENCIAS

#### V.1.1.- ESTUDIO DE TENDENCIAS EN EL TOTAL DE PACIENTES

Se ha producido un incremento estadísticamente significativo en el número de pacientes atendidos a lo largo de los años del estudio (Figura 18), con un incremento promedio de aproximadamente 7 casos por cada 10 años transcurridos.

Si comparamos los datos de nuestra muestra con los incluidos en el RNTI (148) durante el periodo 1980-2006, comprobamos cómo también se ha producido un incremento paulatino en el número de pacientes registrados (Figura 59). Según sus datos, esto es debido a la implantación de Unidades de Oncología infantil a lo largo de la geografía española y a la mayor cobertura que este Registro ha ido alcanzando de forma progresiva.

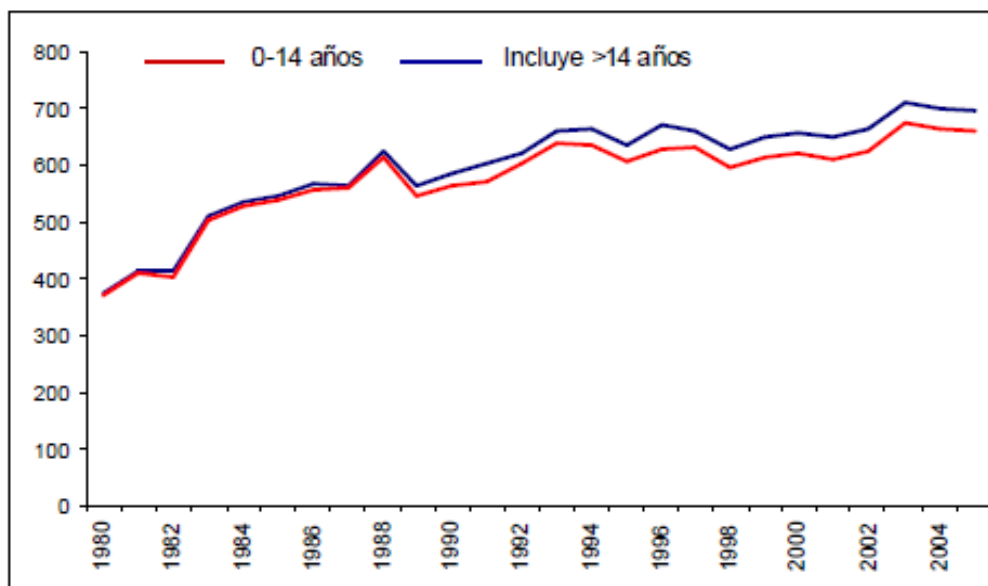


Figura 59: Evolución del número anual de tumores infantiles registrados en el RNTI-SEHOP periodo 1980-2005 (148).



En el caso de Europa, varias publicaciones (33-35) han puesto de manifiesto que la incidencia de cáncer infantil en Europa se habría incrementado desde la década de los 1970 hasta la década de 1990, con un incremento global en este periodo de un 1% ( $p<0.0001$ ) (Figura 7).

El aumento de la incidencia se observó en ambos sexos, en todos los grupos de edad, así como para la mayoría de las histologías (todas excepto retinoblastoma, tumores hepáticos, óseos y otros tumores inespecíficos) (33).

Este incremento encontrado en la incidencia pudiera estar influenciado por varios factores, según los AA, el primero sería la mejora en los métodos diagnósticos (especialmente tras la introducción de la RM a partir de los años 80), en segundo lugar por la mejora en la codificación de los tumores, así como en el registro de los pacientes.

En nuestro caso pensamos que la mayor frecuencia de pacientes tratados estaría en relación con la incorporación de modernos métodos diagnósticos al Hospital, así como a la centralización y coordinación por parte de la Unidad de Oncología Infantil de todos los pacientes afectos de tumores sólidos, que previamente pudieran estar siendo seguidos por determinadas especialidades médico-quirúrgicas (Neurocirugía, Traumatología, etc).

## V.1.2.- ESTUDIO DE TENDENCIAS EN LOS SUBGRUPOS DE TUMORES

### a) Tumores del Sistema Nervioso Central

El grupo histológico más numeroso de nuestra muestra lo constituyen los tumores de SNC. La frecuencia de presentación de éstos ha experimentado un incremento estadísticamente significativo a lo largo de los años del estudio (Tabla XL y Figura 19). Podemos comprobar cómo en los primeros 10 años de estudio el incremento es más marcado, estabilizándose posteriormente.

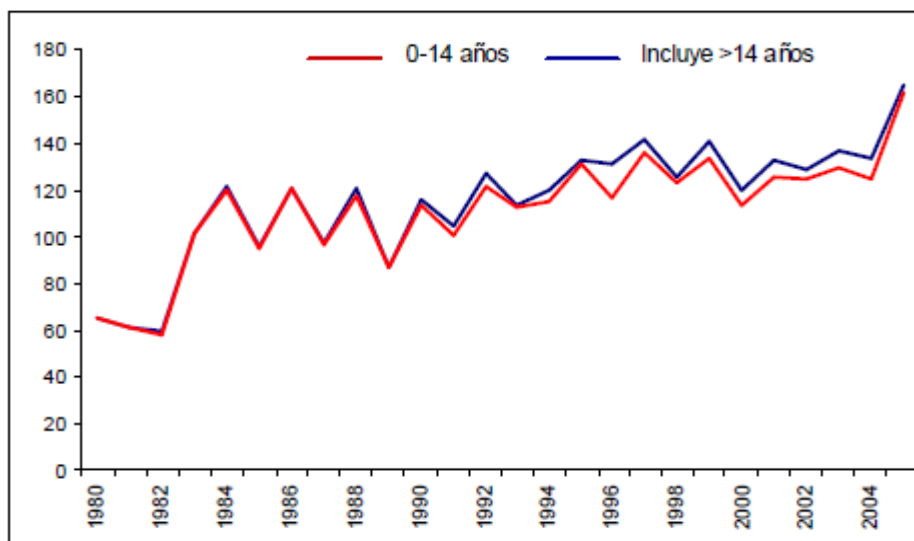
En Europa, durante los años 1978 y 1997 la incidencia de los tumores de SNC se incrementó un 1.7% anual ( $p < 0.0001$ ), según el estudio ACISS (25).

En el caso de Estados Unidos se produjo igualmente un incremento en la incidencia de estos tumores, cuantificado en un 1.5% anual entre 1975 y 1995 (38).

Según los diferentes AA este incremento detectado en la población pediátrica de la incidencia de tumores de SNC ha sido atribuido al mejor y más extenso empleo de la resonancia magnética en el diagnóstico, así como el desarrollo de las técnicas de biopsia estereotáctica, que han permitido documentar tumores que sin estas técnicas no hubiera sido posible biopsiar. Del mismo modo, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud fue modificada en este periodo (149), y así tumores que previamente eran considerados como benignos en la nueva clasificación fueron modificados a la categoría de malignos. Esa combinación de factores ha contribuido a que se haya incrementado la detección de los tumores de SNC (150).

En el caso del RNTI-SEHOP comprobamos cómo el número de casos diagnosticados y registrados ha ascendido en el periodo de nuestro estudio (Figura 60). Este incremento ha sido más evidente en los primeros años (pasando de registrarse en torno a 60 casos anuales hasta los 110-120 casos anuales), al igual que en nuestro estudio, estabilizándose posteriormente (148).

Nuestros resultados coinciden con lo descrito en la bibliografía consultada.



*Figura 60: Evolución del número anual de tumores de SNC registrados en el RNTI- SEHOP periodo 1980-2005 (148).*

La tesis doctoral de A. Herrero en 2003 (**151**), en la que se estudió una cohorte de niños con diagnóstico de tumor de SNC entre 1981 y 2001, observó una tendencia creciente en el número de diagnósticos, aunque sin encontrar significación estadística.

En nuestro estudio, al ampliar el periodo de tiempo analizado hasta 2006, encontramos cómo esta tendencia alcanza significación estadística.

Entre los factores que estimamos que pueden intervenir en este aumento paulatino en los primeros años de nuestro estudio pueden estar las mejoras en los métodos de diagnóstico, así como la mejor comunicación con otros Servicios implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, como son Neurocirugía, Neuropediatría, Oncología Radioterápica y Oncología Infantil, entre otros. La sensibilización de los profesionales que atienden estos niños hacia la idea de trabajar de forma conjunta y multidisciplinar para la obtención de mejores resultados en el cuidado de estos niños ha sido un arma imprescindible.

## b) Tumores de Sistema Nervioso Simpático

En nuestra muestra la frecuencia de presentación de los tumores de estirpe del SNS se ha mantenido estable a lo largo de los años (el incremento no es estadísticamente significativo), con una media de 3.96 casos al año (Tabla XLI y Figura 20).

En Europa entre los años 1978 y 1997 Spix et al (**152**) describen un incremento significativo en la incidencia, con un porcentaje de cambio anual acumulado de 1.5%. Este incremento se ha debido especialmente al aumento de incidencia entre los lactantes. Entre los factores postulados por estos AA para este aumento de la incidencia se encuentran el empleo durante un periodo de tiempo limitado de métodos de screening neonatal en la región de Alemania ó el uso generalizado de la ecografía en el diagnóstico, así como el seguimiento estrecho de los lactantes por los pediatras de atención primaria.

En el caso de Estados Unidos, Linet et al (**36**) no encontraron un incremento en la incidencia de esta neoplasia entre los años 1975 a 1995, salvo un aumento puntual de la incidencia en los lactantes entre los años 1983 y 1985, que según estos AA., coincidió con la amplia difusión de los métodos de ecografía prenatal.

En nuestro medio no se han llevado a cabo métodos de screening precoz de estos tumores que pudiera haber incrementado esa incidencia global. A pesar de la mejora en la accesibilidad y los avances técnicos en los métodos de imagen no invasivos, como la ecografía (tanto prenatal como durante la infancia) no hemos encontrado un aumento significativo de la incidencia.

c) Retinoblastoma

Los retinoblastomas mantienen una frecuencia de presentación estable en nuestra muestra a lo largo de los años (Tabla XLII y Figura 21).

Según los datos del ACCIS, la tendencia en la incidencia de estas neoplasias no ha experimentado en Europa tampoco un incremento estadísticamente significativo (153).

En el análisis de tendencia en los pacientes estadounidenses (SEER), ajustado por sexo, edad y región, la incidencia de retinoblastoma en el periodo 1978-1997 se mantuvo estable (154).

Nuestros resultados coinciden con lo experimentado en estos registros citados.

d) Tumores renales

En nuestra población los tumores renales no han experimentado incremento estadísticamente significativo en el periodo estudiado (Tabla XLIII y Figura 22).

En el caso de Europa, sin embargo, se produjo un incremento del 0.8% anual ( $p=0.005$ ) en el periodo 1978-1997 según los datos registrados y analizados por ACCIS (155). Los AA proponen como posibles causas del incremento encontrado el hecho de que a lo largo de estos años de seguimiento los pacientes supervivientes de tumor de Wilms hubieran tenido descendencia, y por tanto, transmitido los genes implicados en la génesis tumoral ó a la presencia de factores ambientales desconocidos por el momento.

En el caso de Estados Unidos la tasa de incidencia anual entre 1975 y 1995 para el tumor de Wilms no experimentó cambios significativos (156).

En nuestra población, con un número de pacientes en esta categoría claramente inferior a los mostrados por los registros europeos y americanos, no encontramos variación en la frecuencia anual a lo largo del periodo estudiado.

e) Tumores hepáticos

En nuestro estudio la frecuencia de los tumores hepáticos se ha mantenido estable (Tabla XLIV y Figura 23).

Coinciden nuestros resultados con la tendencia europea, en la que tampoco se ha comprobado un cambio en la incidencia anual global entre 1975 y 1995 (*157*).

En Estados Unidos se incrementó ligeramente la incidencia de tumores hepáticos en menores de 15 años desde los años 1975-79 (1.4 casos por millón) hasta 1.7 casos por millón en los años 1990-95 (*158*).

En nuestro estudio, al igual que lo que ocurre en Europa, no encontramos cambios significativos en la frecuencia de presentación. Debe ser tenido en cuenta el número muy escaso de pacientes en este grupo.

f) Tumores óseos

En el caso de los tumores óseos, en nuestra serie se ha comprobado un incremento progresivo y estadísticamente significativo en la frecuencia de estos tumores (Tabla XLV y Figura 24).

La tendencia en Europa ha sido estable, salvo en la región del Este dónde se produjo un incremento significativo de los mismos, especialmente de osteosarcomas (*159*).

En Estados Unidos comprobaron que la incidencia era inferior en los años 1975-78 que en los años posteriores, sin que los AA sepan explicar el motivo (*160*).

Pensamos que el incremento detectado en nuestro estudio pudiera explicarse por la sensibilización progresiva de los profesionales que atienden a estos pacientes acerca de la necesidad de remitirlos a una Unidad de Oncología Infantil, donde puedan recibir un tratamiento multidisciplinario adecuado a cada caso.

g) Sarcomas de partes blandas

En nuestro estudio, a pesar de que la media de casos registrados se incrementó en los últimos 7 años, para el periodo global este incremento no es significativo si se realiza la regresión lineal (Tabla XLVI y Figura 25).

Los sarcomas de partes blandas aumentaron en todas las regiones europeas, excepto en el Oeste, siendo este incremento del 1.8% anual (**161**).

En E.E.U.U. Gurney et al (**162**) encontraron un ligero incremento de la incidencia de este tipo histológico entre 1975 y 1995, aumentando desde 10.2 casos/millón de menores de 15 años hasta 11.8/millón en el último periodo.

Nuestros resultados muestran la tendencia al incremento descrito en la bibliografía consultada, aunque no se haya obtenido significación estadística.

h) Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y otros tumores gonadales

En nuestra población con una media de 3.07 casos nuevos al año, el rango oscila entre 0 y 9 años anuales, sin evidenciarse un crecimiento significativo en la frecuencia de presentación (Tabla XLVII y Figura 26).

La incidencia de tumores de estirpe germinal en la población de menores de 15 años en E.E.U.U. experimentó un incremento a lo largo de los años 1975-79 al 1990-95, pasando de una incidencia de 3.7 casos/millón a 5.4 casos/millón, según los datos del SEER (**163**). Este incremento se debió principalmente a los tumores germinales intracraneales ó intraespinales (Xa) y los extragonadales (Xb), mientras que los tumores germinales gonadales permanecieron estables.

En un estudio posterior, Poynter et al (**164**) estudiaron la tendencia en la incidencia de estas neoplasias en niños y adolescentes estadounidenses entre los años 1975 y 2006, comprobando que el incremento se produce sólo en algunos subgrupos de pacientes (varones de 10 a 19 años y niñas de 0 a 9 años), aunque advierten que estos

resultados deben ser tomados con cautela porque en algunos años el número de pacientes era escaso.

La mayoría de los grupos histológicos de nuestro estudio (todos excepto SNC y SNS) poseen un número de pacientes que puede ser insuficiente para poder descartar que la tendencia observada no sea debida al azar, lo que dificulta la comparación con las publicaciones citadas.

i) Neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos

Nuestra muestra posee una frecuencia de presentación de este grupo de tumores que se incrementa de forma significativa a lo largo del periodo estudiado (Tabla XLVIII y Figura 27).

La incidencia de presentación de las neoplasias epiteliales malignas entre los años 1975 y 1995 del SEER americano no muestra cambios significativos (**165**).

Pensamos que las diferencias encontradas pudieran explicarse al escaso número de pacientes en esta categoría (sólo 27).



## **V.2.- ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES**

### **V.2.1.- DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS HISTOLÓGICOS**

Para poder realizar la comparación de nuestros resultados con los obtenidos del RNTI es preciso descontar de éste los datos referentes a leucemias y linfomas de la población registrada en este periodo. Se registraron en el RNTI entre 1980 y 2006 un total de 6.806 pacientes con leucemia ó linfoma (38.9% del total de neoplasias) (**18**).

Así, las proporciones de distribución de las distintas histologías sería la mostrada en la Tabla XCVIII.

Los tumores de SNC suponen el 31.56%, neuroblastoma el 16.97%, tumores óseos el 13-14%, sarcomas de partes blandas el 12.43% y tumores renales el 9.65%. Con frecuencias menores encontramos los tumores germinales (5.18%), retinoblastoma (4.70%), epiteliales (3.65%) y hepáticos (2.15%).

Las principales diferencias entre nuestra cohorte y la del RNTI las encontramos en los tumores germinales (13.85% de nuestra muestra frente 5.18% del RNTI), tumores óseos malignos (7.68% de nuestra serie frente a 13.14% del RNTI) y retinoblastoma (2.84% de nuestra población frente a 4.70% del RNTI) (Tabla CX).

	Grupo ICCC-3	RNTI	Muestra
<b>III</b>	Tumores de SNC	3.376 (31.56%)	189 (31.55%)
<b>IV</b>	Neuroblastoma y SNS	1.816 (16.97%)	107 (17.86%)
<b>V</b>	Retinoblastoma	503 (4.70%)	17 (2.84%)
<b>VI</b>	Tumor renal	1.033 (9.65%)	52 (8.68%)
<b>VII</b>	Tumor hepático	230 (2.15%)	8 (1.33%)
<b>VIII</b>	Tumor óseo maligno	1.406 (13.14%)	46 (7.68%)
<b>IX</b>	Sarcoma de partes blandas	1.330 (12.43%)	70 (11.68%)
<b>X</b>	T. de células germinales	554 (5.18%)	83 (13.85%)
<b>XI</b>	Neoplasia epitelial maligna	391 (3.65%)	27 (4.51%)
<b>XII</b>	Otros y no especificados	59 (0.55%)	-
<b>Total</b>		<b>10.698</b>	<b>599</b>

*Tabla CX: Distribución relativa de histologías sin leucemias y linfomas.  
RNTI-SEHOP 1980-2007 y nuestra muestra.*

De acuerdo con estos datos, y comparándolos con los de nuestra población estudiada, los tumores de SNC son los más frecuentes, con un porcentaje similar (31.55% en nuestra muestra y 31.56% del RNTI).

En segundo lugar encontramos los tumores del SNS en ambas series (17.86% frente a 16.97%).

El tercero en frecuencia en nuestra muestra son los tumores de células germinales (13.85%), dato que no coincide con los publicados por el RNTI, ya que en esta muestra sería el 5.18% (6° en frecuencia sin leucemias ni linfomas). Según los datos de incidencia del ACCIS entre 1988-1997 (**4**, **23-32**) los tumores germinales serían igualmente los 6° en frecuencia y para el SEER americano de 1980-1994 (**37**), el séptimo. Estimamos que el motivo por el que este porcentaje es mayor en nuestra muestra que en las series estudiadas, pudiera ser debido a que en nuestra serie se hayan

incluido los teratomas maduros, y éstos no hubieran sido incluidos en el resto de las series.

Los siguientes grupos en frecuencia son los sarcomas de partes blandas (11.68% de nuestro trabajo frente a 12.43% del RNTI) y renales (8.68% de nuestra cohorte frente a 9.65% del RNTI) con frecuencias similares.

Los tumores óseos malignos (6° en orden de frecuencia en nuestra muestra) tienen un porcentaje menor que el que presentan los datos del RNTI (7.68% frente a 13.14%). En los datos del RNTI, sin contar los grupos histológicos I y II, los tumores óseos serían los 3° en frecuencia.

Sin embargo, según los datos del SEER **(39)** los tumores óseos son el 5° grupo con mayor frecuencia (sin leucemias ni linfomas), representando el 7.4% de los pacientes, si no se tienen en cuenta los grupos I y II. Este dato es concordante con nuestros resultados.

Otros tumores con frecuencias menores son retinoblastoma (2.84% frente a 4.7%), tumores hepáticos (1.33% frente a 2.15%) y neoplasias epiteliales (4.51% frente a 3.65%).

### V.2.1.1.- ESTUDIO DE HISTOLOGÍA Y EDAD

En los menores de 1 año predominan en nuestra muestra los tumores germinales (32.89%) y neuroblastomas (23.68%). Llama la atención la cifra elevada de tumores de estirpe germinal en este grupo de edad, ya que en otros estudios se presentan con una frecuencia menor (35). La elevada frecuencia de neuroblastomas coincide con lo publicado por otros AA (3,35).

En el grupo de 1-4 años los más frecuentes son los neuroblastomas (26.38%) y los tumores de SNC (24.26%). Estos últimos son los tumores sólidos más frecuentes en este grupo etario, sin embargo los neuroblastomas tienen una frecuencia menor en los datos publicados por el ACCIS (35).

Los niños entre 5 y 9 años presentan con más frecuencia tumores de SNC (44.58%), al igual que en otros grupos. Con frecuencia parecida encontramos neuroblastomas (11.45%), sarcomas de partes blandas (10.24%) y tumores óseos (9.64%), que se incrementan en frecuencia respecto a edades más precoces.

En los niños de mayor edad (10-14 años) se observan cambios importantes en la distribución, de manera que los tumores cerebrales continúan predominando (31.72%) y aparecen otras histologías como los tumores óseos (segundo en frecuencia, con 15.86%), sarcomas de partes blandas (13.79%), tumores germinales (13.10%), tumores epiteliales (11.03%). No encontramos casos de retinoblastoma ó tumores hepáticos, decreciendo el número de neuroblastomas (5.52%). Estos datos coinciden con la distribución de las histologías en este grupo de edad (3,35).

Con el fin de comparar los datos de nuestra población con la de los pacientes españoles registrados en el RNTI (18), hemos elaborado una nueva tabla sólo con los tumores sólidos (Tabla CXI).

Tipo histológico	<1 año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	Total
<b>III</b>	195 (12.40%)	1028 (28.54%)	1216 (46.69%)	831 (34.94%)	3270
<b>IV</b>	701 (44.59%)	841 (23.35%)	207 (7.95%)	56 (2.35%)	1805
<b>V</b>	195 (12.40%)	278 (7.72%)	28 (1.97%)	2 (0.08%)	503
<b>VI</b>	162 (10.30%)	602 (16.71%)	208 (7.98%)	49 (2.06%)	1021
<b>VII</b>	78 (4.96%)	108 (2.99%)	15 (0.57%)	25 (1.05%)	226
<b>VIII</b>	10 (0.63%)	96 (2.66%)	356 (13.67%)	724 (30.44%)	1186
<b>IX</b>	130 (8.27%)	428 (11.88%)	381 (14.63%)	307 (12.91%)	1246
<b>X</b>	105 (6.68%)	156 (4.33%)	92 (3.53%)	169 (7.10%)	552
<b>XI</b>	26 (1.65%)	41 (1.14%)	88 (3.38%)	201 (8.45%)	356
<b>XII</b>	6 (0.38%)	23 (0.63%)	13 (0.49%)	14 (0.06%)	56
<b>Total</b>	<b>1572</b>	<b>3601</b>	<b>2604</b>	<b>2378</b>	<b>10191</b>

Tabla CXI: Proporción de grupos histológicos por edades, excluyendo leucemias y linfomas. Modificado del RNTI 1980-2007 (18).

Así vemos cómo en el grupo de lactantes, el tumor más frecuente es el neuroblastoma (44.59%), con una cifra superior a la que encontramos en nuestro grupo de menores de un año.

Los tumores germinales, que en nuestra población son los más frecuentes en esta edad, tienen una proporción inferior en la población española (sólo 6.68% frente a 32.89% de nuestra muestra). Esta diferencia pudiera explicarse por la inclusión en este grupo diagnóstico de tumores germinales benignos, como los teratomas maduros, y que en otras clasificaciones no sean tenidos en cuenta.

Los tumores cerebrales se distribuyen de modo similar a la población de referencia.

En el grupo de 1 a 4 años, los tumores más frecuentes, tanto en nuestra muestra como en la del RNTI son los de SNC y los neuroblastomas. Los terceros en frecuencia son los tumores renales y coincide en ambos estudios.

Para los niños con edades entre 5 y 9 años, el grupo más frecuente es el de tumores cerebrales, tanto en nuestra población como en la de referencia española, con cifras en torno al 45%. El segundo en frecuencia en nuestra población para esa edad es el grupo IV (12.10%), seguida en frecuencia por los grupos VIII y IX (en torno al 10%); sin embargo, en el RNTI éstos últimos tienen una frecuencia ligeramente mayor (13.67% y 14.63% respectivamente), mientras que el grupo IV es el quinto en frecuencia, con un 7.95%.

En el grupo de los mayores (10 a 14 años), los tumores más frecuentes son en ambos estudios los tumores cerebrales, con más de un 30% del total. Le siguen por orden en ambas muestras los grupos VIII, IX y X.

Las diferencias de frecuencia más marcadas las encontramos en el grupo VIII, los tumores óseos (30.44% frente a 15.86% de nuestra población). No hemos encontrado explicación para que el porcentaje de tumores óseos de nuestra muestra diste tanto de los datos del RNTI. En el apartado V.2.1 comprobamos cómo nuestra cifra global de tumores óseos era inferior a la del RNTI, pero sin embargo coincidía con la mostrada por el SEER (39).

### V.2.1.2.- ESTUDIO DE HISTOLOGÍA Y SEXO

Nuestro grupo de varones presenta con mayor frecuencia tumores de SNC (34.77%) y neuroblastomas (18.15%). En las mujeres también predominan los tumores de SNC (27.74%), lo que es esperable, ya que son las neoplasias sólidas más frecuentes en pediatría. En segundo lugar encontramos en las mujeres, los tumores germinales (18.25%) y en tercero, neuroblastomas (17.52%) (Tabla LII).

La ratio varones/mujeres en el grupo histológico VII (tumores hepáticos) es en el que hay más predominio de los primeros (7/1), y esta proporción no es tan marcada en los datos recogidos por el SEER estadounidense (que es 1.4/1) (Tabla LIV) (39).

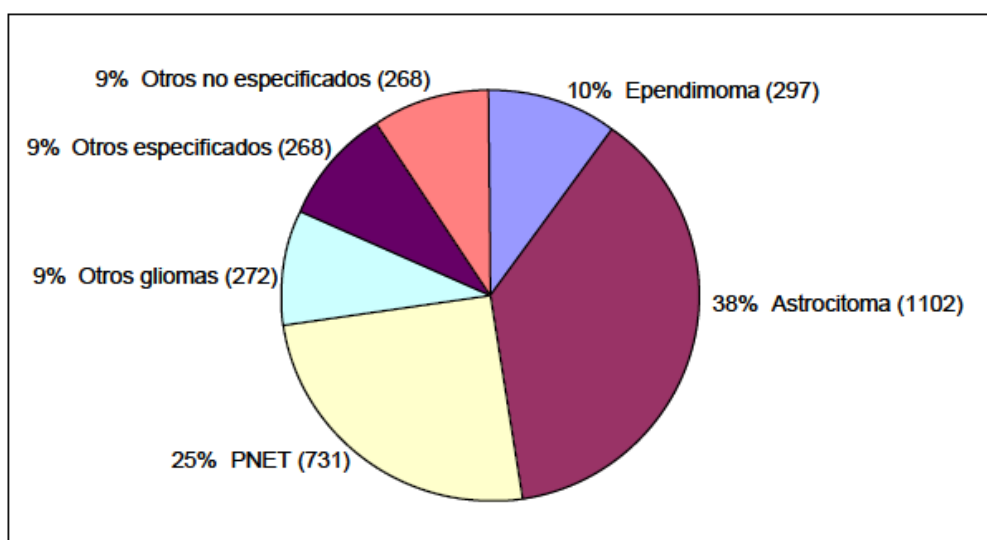
Pensamos que esta proporción a favor de los varones no debe ser valorada, debido al escaso número de pacientes incluidos en este grupo (tan sólo 8), por lo que estos resultados respecto a la distribución por sexos pudieran ser debidos al azar.

Los grupos IX (sarcomas de partes blandas) y X (germinales) predominan en el sexo femenino (ratios 0.9 y 0.7 respectivamente). Sin embargo, en la bibliografía consultada, el predominio de mujeres se produce en los grupos VI, VIII, X y XI (39). Pensamos que esta falta de concordancia en el predominio de un sexo sobre otro en las diferentes histologías pudiera explicarse por el escaso número de pacientes en esos grupos histológicos.

### V.2.1.3.- SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

El principal subgrupo histológico en los niños con tumores de SNC lo componen los astrocitomas, representando entre 38 y 50% del total, seguido de los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), incluyendo meduloblastoma (16-25%), ependimomas (8-14%) y otros gliomas (4-16%) (Tabla LV y Figura 30) (25).

En la publicación del RNTI dedicada a los tumores de SNC el grupo más numeroso también es el de los astrocitomas, con un 38% de los pacientes (Figura 61) (148).



*Figura 61: Distribución de los subtipos histológicos de tumores de SNC del RNTI-SEHOP 1980-2006 (148).*

En nuestro estudio el subtipo histológico más frecuente de los tumores de SNC lo componen, al igual que en los datos publicados, los astrocitomas (IIIb), con un 50.79% del total de tumores de este grupo.

La mayoría de los tumores renales pediátricos son tumores de Wilms, tanto en la población general como en nuestra muestra. El resto de tumores del riñón son menos frecuentes (sarcoma de células claras del riñón: 2.8-4%, carcinoma renal: 1.8-6.3%, tumor rabdoide renal: 1-2%) (61).



Los tumores hepáticos son los terceros tumores intraabdominales en frecuencia durante la edad pediátrica después de los neuroblastomas y tumores de Wilms (*166*).

El hepatoblastoma supone el 80% de los tumores malignos del hígado en la infancia (*167, 168*) y en nuestra serie representan el 75%.

Según una revisión de Weinberg y Finegold (*169*) de un total de 1256 casos de tumores hepáticos primarios, el 43% fueron hepatoblastoma, 23% hepatocarcinoma, 13% tumores vasculares benignos, 6% hamartomas mesenquimatosos, 6% sarcomas, 2% adenomas, 2% hiperplasia nodular focal y 5% otros tipos. La menor frecuencia de hepatoblastoma en esta revisión es debida a la inclusión tumores benignos hepáticos.

Entre los tumores óseos de nuestra serie el más frecuente es el sarcoma de Ewing (60.87%), seguido del osteosarcoma con 36.96%. Sin embargo, el tumor óseo más frecuente en la edad pediátrica y adolescencia es el osteosarcoma (53.9%) según los datos del SEER (*160*), representando entre el 2 y el 4% de las neoplasias infantiles (*170-172*). Los segundos en frecuencia son los tumores de la familia Ewing, con un 37% del total (*160*).

El grupo IX, sarcomas de partes blandas, son el tercer tumor extracraneal más frecuente en pediatría, y de ellos aproximadamente la mitad son rabdomiosarcomas (*162,173,174*). En nuestra serie la proporción se mantiene igual que en la bibliografía consultada.

Los tumores del grupo X engloban un numeroso grupo de subtipos histológicos y son menos frecuentes en pediatría. El comportamiento clínico y la biología del tumor varían en función de la localización, estadio y la edad del paciente (*175*). En nuestra muestra el grupo más frecuente lo componen los tumores de células germinales gonadales (59.04%).

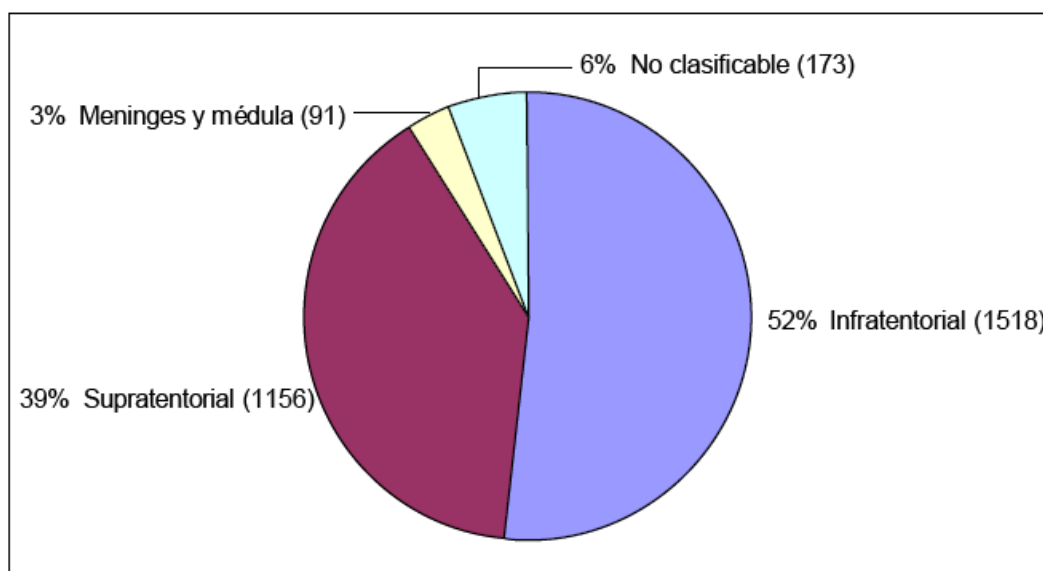
Por último, el grupo XI que engloba otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos, igualmente poco frecuentes entre la población infantil, se distribuye predominantemente entre los subgrupos XI<sub>f</sub> (otros carcinomas), con 33.33% y XI<sub>a</sub> (carcinomas adrenocorticales) con 29.63%.

### V.2.2.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización más frecuente de los tumores de nuestra serie es el sistema nervioso central (33.0%), como corresponde cuando la mayoría de los tumores son de esa estirpe (31.56%). Y dentro del SNC, la localización intracraneal infratentorial es la que predomina (50%), seguido de la localización supratentorial (28.57%). (Tabla LVI y Figura 31).

Este predominio de la localización infratentorial en los pacientes pediátricos ha sido descrito por numerosos AA (**40,54,55**), a diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los que predomina la supratentorial.

Según los datos del RNTI (**148**) en primer lugar se sitúan los tumores infratentoriales (52%) y en segundo los supratentoriales (39%) (Figura 62).



*Figura 62: Distribución de localizaciones de tumores SNC del RNTI (148).*

En segundo lugar, los tumores de nuestra muestra se localizan en el abdomen (26.77%), ya que en él se encuentran múltiples órganos que son el origen de varias de las neoplasias infantiles más frecuentes, como el neuroblastoma, los tumores renales ó los hepáticos (49).

Con una frecuencia menor aparecen los tumores localizados en las gónadas (tanto masculinas como femeninas), que es el lugar de origen de las neoplasias de estirpe germinal (8.21%), que comprobamos previamente cómo tenían una importante prevalencia en nuestra muestra (el 13.85% del total de tumores son germinales).

La localización tumoral menos frecuente son las vértebras (0.82%) y la cara (0.99%), dónde pueden asentar tumores de estirpe ósea ó de partes blandas.

No hemos encontrado en la bibliografía consultada ningún estudio amplio con pacientes pediátricos que ponga de manifiesto la frecuencia de presentación en cada localización de los tumores en la infancia.

### V.2.3.- ESTADIAJE TUMORAL

En el global de pacientes estudiados, encontramos que la mayoría de éstos fueron diagnosticados en un estadio precoz de la enfermedad (estadio I: 40.23%), seguido en frecuencia por los estadios II (21.37%), III (17.53%) y IV (16.69%) (Tabla LVIII y Figura 32). La mayoría, por tanto, poseen enfermedad localizada (79.13%) (Tabla LVIII).

Encontramos 106 pacientes con enfermedad diseminada y 124 localizaciones metastásicas. Las metástasis se localizaron con mayor frecuencia en hueso (28.23%) y médula ósea (20.97%) (Tabla LIX y Figura 33), que son, según los diferentes estudios publicados, las localizaciones más frecuentes en los tumores de la cresta neural, sarcomas de partes blandas, tumores óseos y germinales, entre otros **(58,173,175)**.

Las localizaciones menos frecuentes fueron de SNC (intracraneales e intraespinales) (5.65%), ya que van a ser casi exclusivamente las que pueden afectar a los pacientes con tumores en SNC (Tabla LIX y Figura 33).

La mayoría de los tumores de SNC se presentan de forma localizada, aunque es posible la diseminación a lo largo del neuroeje en los tumores de mayor riesgo como meduloblastoma/PNET **(176)**.

Los neuroblastomas y otros tumores del SNS representan el grupo más numeroso de pacientes con metástasis, con un 64.52% del total (Tabla LX y Figura 34).

La proporción de pacientes con neuroblastoma que debutan con enfermedad localizada ó con extensión regional o metastásica es dependiente de la edad. Así, si revisamos los datos del Children's Oncology Group, hasta en un 59% de niños mayores de 1 año son diagnosticados en estadio 4 de la enfermedad, mientras que en el grupo de los lactantes se diagnostican un 20% de pacientes en estadio 4 y un 18% en estadio 4s (Tabla CXII) **(58)**.

Estadio INSS al diagnóstico	<1 a n (%)	≥1 a n (%)	Total n (%)
<b>1</b>	333 (26)	255 (12)	588 (17)
<b>2A/2B</b>	276 (22)	264 (12)	540 (16)
<b>3</b>	184 (14)	354 (16)	538 (16)
<b>4</b>	258 (20)	1264 (59)	1522 (44)
<b>4s</b>	233 (18)	11 (1)	244 (7)
<b>Total</b>	<b>1284</b>	<b>2148</b>	<b>3432</b>

*Tabla CXII: Extensión de la enfermedad al diagnóstico en relación con la edad (58).*

En nuestra serie, del total de 107 pacientes con neuroblastoma, 32 pacientes son menores de 1 año (29.90%), y de ellos, nueve (28.12% de los menores de un año) fueron diagnosticados en estadio 4 y otros cuatro pacientes (12.50% de los lactantes) se diagnosticaron en estadio 4s (Tabla CXIII).

Los mayores de 1 año de nuestra muestra fueron 75 (70.1%), con 27 casos (36%) en estadio 4 al diagnóstico (Tabla CXIII).

	< 1 año	> 1 año	Total
<b>Estadio 4</b>	9 (28.12%)	27 (36%)	36
<b>Estadio 4s</b>	4 (12.5%)	0	4
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>75</b>	<b>107</b>

*Tabla CXIII: Pacientes con enfermedad metastásica del grupo histológico IV por edades.*

La proporción de nuestros pacientes en estadios metastásicos comparados con los datos del COG (58), (excepto para los estadios 4 en menores de 1 año, que es algo superior en nuestro estudio) arroja cifras algo menores.

Estas diferencias en los porcentajes encontradas se podrían explicar por el menor número de pacientes de nuestro estudio en relación con los datos del grupo colaborativo americano (107 pacientes de nuestro estudio frente a 3432 del estudio del COG).

### V.3.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

#### V.3.1.- EDAD

En nuestro estudio comprobamos que las neoplasias son más frecuentes entre los pacientes de menor edad, con un 51.25% de los niños en el grupo de 0-4 años de edad, seguido del grupo de 5-9 años con 26.21% y por último el de mayores de 10 años con 22.20% (Tabla LXII; Figura 36).

Esta distribución coincide con la que podemos encontrar en el RNTI para los tumores sólidos (3) (Tabla CXIV).

Total	0-4 años	5-9 años	10-14 años
10.191	5.209 (51.11%)	2.604 (25.55%)	2.378 (23.33%)

*Tabla CXIV: Pacientes registrados en el RNTI por grupos de edad, sin leucemias ni linfomas. Modificado de (3).*

Las neoplasias más frecuentes en los lactantes de nuestro estudio son los tumores germinales (32.89%), seguido de los tumores de SNS (23.68%) (Tabla LXIV).

En general, consultando las frecuencias publicadas entre los menores de 1 año los tumores más frecuentes son los neuroblastomas (28-37%) (3, 38).

En el RNTI (3) los lactantes con neoplasia del grupo IV (SNS) supondrían un 46.8% de los tumores sólidos en esta edad (Tabla CXV). Los tumores germinales, que en nuestra muestra son el primer grupo en frecuencia para esta edad, en la población española estaría en torno al 6.3%.

El elevado porcentaje de pacientes con neoplasias germinales encontrado en los lactantes en comparación con los datos de la bibliografía consultada pudiera explicarse

porque en los estudios publicados no se incluyen los pacientes afectos de teratomas maduros, al considerarse tumores benignos, mientras que en nuestra muestra sí se tuvieron en cuenta.

	0-1	1-4	5-9	10-14
III	11.3%	32.1%	55.5%	42.8%
IV	46.8%	19.6%	7.4%	0.5%
V	10.1%	7.1%	1.4%	0%
VI	11.3%	16.1%	5.5%	1.7%
VII	3.7%	1.7%	0%	0.5%
VIII	2.5%	3.5%	11.1%	25.0%
IX	7.5%	12.5%	11.1%	10.7%
X	6.3%	5.3%	1.8%	7.1%
XI	1.2%	1.2%	5.5%	5.3%

*Tabla CXV: Distribución relativa de los tumores infantiles por tipo y edad registrados en el RNTI, sin leucemias ni linfomas. Modificado de (3).*

Entre 1 y 4 años de edad, los grupos tumorales más frecuentes de nuestra población son III y IV, con 24.68% y 26.84% respectivamente (Tabla LXIV). Esta distribución es similar a la que podemos encontrar en los datos del RNTI para los tumores sólidos, con 32.1% y 19.6% respectivamente los grupos III y IV (3) (Tabla CXV).

En el grupo de 5-9 años de edad, las neoplasias más frecuentes son los tumores cerebrales (47.13% del total para este grupo etáreo), seguida con menor frecuencia de los neuroblastomas (12.10%), sarcomas de partes blandas (10.83%) y tumores óseos (10.19%) (Tabla LXIV).

También en la población de referencia española serían los tumores más frecuentes los de SNC (3), aunque con un porcentaje algo mayor (55.5%), además



coincide la frecuencia de presentación de los grupos VIII (óseos) y IX (SPB) (en torno al 11%). Sin embargo, los tumores de SNS se presentan con una frecuencia algo inferior (7.4%) (Tabla CXV). No hemos encontrado el motivo por el que en nuestra muestra el porcentaje relativo de neuroblastomas para este grupo de edad sea algo superior a los datos del RNTI.

Los niños mayores (10 a 15 años) presentan con mayor frecuencia tumores de SNC (33.59%), seguido de tumores óseos (17.29%), sarcomas de partes blandas (15.04%) y tumores germinales (14.29%). No encontramos ningún paciente afecto de retinoblastoma ó de tumor hepático a esta edad (Tabla LXIV).

Entre los pacientes registrados en RNTI para este grupo de edad, aunque con porcentajes algo distintos, los tumores con mayor frecuencia son por este orden os grupos III (SNC), VIII (tumores óseos), IX (sarcomas de partes blandas) y X (tumores germinales), igual que en nuestra población (3) (Tabla CXV).

Determinadas histologías muestran una distribución que aumenta ó disminuye con la edad del paciente. Así, observando nuestros resultados expresados en la Tabla LXIV y los del RNTI en la Tabla CXV (3), comprobamos cómo predominan en ambos estudios los grupos histológicos IV (neuroblastomas), V (retinoblastomas), VI (renales) y VII (hepáticos) en las edades inferiores. Igualmente podemos apreciar cómo se incrementa la frecuencia de otras histologías de forma paralela con la edad del paciente, como ocurre con los tumores óseos (VIII) ó epiteliales (XI).

### V.3.2.- SEXO

Respecto a la distribución de la muestra en función del sexo, comprobamos el predominio de los varones (54.65%) entre los pacientes de la muestra, con una ratio 1.2/1 (Tabla LXV y Figura 38).

Estos resultados son similares a los datos publicados por Peris-Bonet et al en 2010 respecto a la población pediátrica española (*19*).

Por grupos de edad, la mayor diferencia apreciada respecto al sexo es la que aparece en el grupo de niños con edades comprendidas entre 1 y 4 años, con una ratio de 1.72/1 (Tablas LXVI y LXVII).

Si comparamos nuestros resultados con los del RNTI (*18*) (Tabla VIII) comprobamos que las principales diferencias se encuentran en los grupos de edad de menores de 1 año y de 5-9 años, que en nuestra muestra predominan en el sexo femenino y sucede de manera opuesta en el grupo nacional.

Estas diferencias encontradas pudieran explicarse por el menor número de pacientes de nuestro estudio en relación con la población pediátrica española, y también porque en nuestro trabajo no se analizan los grupos histológicos I y II, que sí se incluyen en el RNTI y que puede alterar la distribución de los pacientes en los diferentes grupos de estudio.

### V.3.3.- LUGAR DE RESIDENCIA

Los pacientes que comprenden nuestro estudio proceden principalmente de la provincia de Málaga (78.62%) y en menor medida de otras áreas de influencia, como el Campo de Gibraltar, Melilla, norte de Marruecos, y puntualmente, de otras provincias andaluzas.

La mayoría de estos niños residen en Málaga capital (38.23%), seguida de la zona de Marbella (18.36%) (Tabla LXVIII; Figura 39). Según los datos de 2007 (8), éstas eran las zonas que concentran un mayor porcentaje de población en la provincia de Málaga (Tabla III).

En tercer lugar encontramos los pacientes de Melilla y norte de Marruecos (10.85%), seguido de la comarca de la Axarquía (9.35%).

El menor porcentaje de pacientes son remitidos desde la comarca de Ronda (2.50%), ya que es la zona de la provincia con menor densidad de población (Tabla III) (8).

No hemos encontrado datos en la bibliografía consultada respecto a incidencia de cáncer en la población infantil de Málaga con la que comparar este aspecto.

### V.3.4.- RAZA

La raza de la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio es caucásica (87.15%), siendo el segundo grupo en frecuencia la raza árabe (9.68%) (Tabla LXIX y Figura 40).

Atendiendo a la raza y el sexo, los niños de raza caucásica se distribuyen con una proporción de 1.15/1 a favor de los varones, sin embargo, el grupo de pacientes árabes posee una proporción de varones mayor (1.76/1) (Tabla LXX y Figura 41). De todos modos, debemos tener en cuenta que la raza árabe sólo constituye algo menos del 10% del conjunto total de pacientes del estudio.

En todos los grupos étnicos predominan los pacientes con edades comprendidas entre 1 y 4 años, seguidos de los de 5-9 años, en tercer lugar los mayores de 10 años y por último el grupo de lactantes. No existen diferencias por razas (Tabla LXXI y Figura 42).

Estudiamos de forma separada el grupo de pacientes árabes, debido a que nuestra peculiar situación geográfica permite que sean atendidos en nuestro Centro.

Así comprobamos cómo los tumores que presentaban estos niños con mayor frecuencia fueron los neuroblastomas (32.76%), tumores óseos (27.59%) y de sistema nervioso central (20.69%), por este orden (Tabla LXXII y Figura 43).

Comprobamos cómo tienen una distribución histológica diferente a la población caucásica, en la que los más frecuentes son SNC (31.80%), neuroblastomas (16.86%) y germinales (15.13%), por este orden (Tabla LXXII y Figura 43).

Esta diferencia de porcentajes de los pacientes árabes respecto a los caucásicos no debe ser tomada en cuenta como cifras absolutas de distribución de tipos histológicos en esa raza, ya que no todos los pacientes de Marruecos acuden a nuestra Unidad. Por lo tanto, esto sólo se puede tomar de modo descriptivo hacia los 58 pacientes de esta raza que atendimos.

El grupo de pacientes árabes acuden a nuestro hospital con enfermedad avanzada (metastásica) en el 98.33% de los casos (Tabla LXXIII y Figura 44). Este dato lo consideramos relevante y permite reflexionar acerca de dos aspectos; el primero sería que estos pacientes podrían ser los que peor pronóstico poseen de entrada y necesitan asistencia en una Unidad especializada de un Hospital de Tercer Nivel, y el segundo sería el papel que desempeña este grupo de pacientes en el cálculo de la supervivencia posterior en comparación con el resto de los pacientes del estudio, ya que se trata de pacientes de alto riesgo y con peor pronóstico inicial.

Existen pocos trabajos publicados que hablen de la epidemiología del cáncer infantil en los pacientes marroquíes, que es la procedencia de nuestros pacientes de raza árabe. Según el trabajo de Hessissen et al (*177*), con una incidencia estimada de cáncer infantil de 113.4 casos/millón, refieren que los tumores sólidos más frecuentes son los tumores óseos y sarcomas de partes blandas (23%), seguido de los tumores de SNC.

Las series más amplias de pacientes con tumores de SNC encontradas son el estudio de Harmouch et al (*178*) con 633 pacientes entre 1991 y 2009, y el estudio de Karkoury et al (*179*) con 542 pacientes entre 2003 y 2007.

No hemos encontrado en la bibliografía más datos que permitan comparar nuestros resultados con los de la población de origen marroquí. En el estudio de antes citado (*177*) ponen de manifiesto que a pesar de los importantes avances en la atención que reciben estos pacientes en los últimos años, gracias al trabajo de las ONG y la implicación del gobierno en este problema de salud, aún existen necesidades que deben ser mejoradas.

### 3.5.- FACTORES PREDISPONENTES

Del total de pacientes estudiados, 55 de ellos (9.18% del total) poseían una patología previa documentada ó factores predisponentes para el desarrollo de cáncer infantil conocidos. Habría que considerar que al tratarse de un estudio retrospectivo, podrían no haberse registrado entre los antecedentes personales o familiares del enfermo los datos sugerentes de síndromes familiares hereditarios o factores ambientales implicados en la carcinogénesis, por lo que la frecuencia de estos factores predisponentes pudiera ser inferior a la esperada.

En el 2.11% de los pacientes con tumores del SNC se encontró algún factor de riesgo conocido (3 pacientes con neurofibromatosis tipo 1: 1.58% y uno que recibió radiaciones ionizantes: 0.53%).

En un porcentaje algo mayor que el encontrado en nuestro estudio, entre un 5 y 10% de los pacientes con tumores de SNC se describe un síndrome hereditario que les predispone al desarrollo de la enfermedad tumoral (**45,46**). La presencia de un menor porcentaje en nuestro estudio pudiera deberse a la posible pérdida de información ocurrida en la revisión retrospectiva de las historias clínicas.

Las radiaciones ionizantes intraútero ó la radioterapia craneal (como parte del tratamiento de tumores de cabeza y cuello ó de leucemias linfoblásticas) son causa documentada de tumores cerebrales en la infancia (**45, 46**). En el estudio de Taylor et al (**180**), en el que estudian 17.980 pacientes supervivientes de cáncer infantil en Reino Unido, encontraron en un 1.37% de ellos el desarrollo de un tumor de SNC secundario. Los más frecuentes son meningiomas, seguidos de gliomas. En nuestro estudio sólo hemos reportado un caso con estos antecedentes.

El factor de riesgo conocido para el desarrollo de los sarcomas de Ewing es la raza blanca, en comparación con la raza negra. En USA presenta una incidencia ajustada por población de 0.155 casos/100.000 niños entre los de raza caucásica, mientras que para los afroamericanos es de 0.083 casos/100.000 según los datos de Jawad et al (**181**). En nuestra muestra 24 de los 28 pacientes afectos de esta neoplasia

(85.71%) eran de la raza caucásica, si bien es cierto, que no encontramos ningún paciente de raza negra en nuestra población.

El 7.69% de los pacientes afectados de tumor de Wilms poseían malformaciones génito-urinarias previas como factor predisponente.

Nuestro porcentaje descrito es algo inferior a lo encontrado en las publicaciones, en el que entre el 13 y el 28% de los pacientes con tumores renales presentaban malformaciones congénitas, como el síndrome de WARG, síndrome de Beckwith-Wiedemann, Denish-Drash, hemihipertrofia aislada, entre otros (56).

El 5.71% de los pacientes de nuestro estudio con sarcomas de partes blandas presentaban malformaciones congénitas asociadas.

La mayoría de los rabdomiosarcomas ocurren de forma esporádica, sin que sea posible detectar factores predisponentes. En una pequeña proporción se asocian a trastornos genéticos como el síndrome de Li-Fraumeni, NF1 y síndrome de Beckwith-Wiedemann (182). También se ha descrito un mayor riesgo, en los pacientes afectados de malformaciones congénitas del SNC, genito-urinario, cardiovascular y gastrointestinales, entre otras. En una revisión de 115 autopsias de pacientes afectados de rabdomiosarcoma encontraron en un 3.47% de ellas malformaciones cardíacas asociadas. En nuestros pacientes encontramos 3 malformaciones cardiovasculares, que suponen un 4.28% de los mismos (183).

Un paciente afecto de hepatoblastoma poseía además un síndrome de Beckwith-Wiedemann (12.5%). Se describe que los pacientes afectados de este síndrome poseen un 9% de probabilidades de desarrollar un tumor abdominal en los primeros 10 años de vida (184).

En el grupo de pacientes con tumores germinales existía un 3.61% de ellos con factores predisponentes para su desarrollo (como criptorquidia, ureterohidronefrosis ó síndrome de Klinefelter).

Se describe que entre un 12 y un 18% de los pacientes afectos de teratomas sacrococcígeos presentan malformaciones asociadas, generalmente de la región anorrectal (**185,186**). Nuestra cifra de pacientes con factores predisponentes es inferior a la relatada debido a que en nuestro grupo se incluyen no sólo los teratomas de localización sacrococcígea, sino los de todas las localizaciones, incluidas las intracraneales.



## **V.4.- DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS INICIALES AL DIAGNÓSTICO**

### **V.4.1.- TIPO DE SÍNTOMA INICIAL**

Los signos y síntomas que presentan los pacientes al diagnóstico de una enfermedad tumoral pueden ser inespecíficos y similares a los que aparecen en otras enfermedades comunes de la edad pediátrica (46-48).

En nuestra muestra global el síntoma inicial que llevó al diagnóstico con más frecuencia fue el de tumoración (no adenopatía), presente en el 33.40% de los casos (Tabla LXXIV). El diagnóstico de una masa abdominal es la forma más común de presentación de los tumores sólidos (52). El neuroblastoma, el rabdomiosarcoma, el tumor de Wilms, los linfomas y los tumores hepáticos son las neoplasias que con mayor frecuencia se presentan como una masa abdominal (49).

En el 24.51% de los pacientes el síntoma inicial fue la aparición de una focalidad neurológica. Este síntoma es casi exclusivo de los pacientes con tumores de sistema nervioso central, que es el grupo de pacientes más numeroso.

Al comparar este dato con los resultados del estudio de Hayashi et al (187), en el que la “focalidad” definida como paresia aparece sólo en el 18.3% de los pacientes con tumores de SNC estudiados, ó el estudio de Reulecke et al (188) en el que los déficits motores están presentes tan sólo en el 12.3% de los niños con esta patología, comprobamos que son cifras inferiores a las que nosotros encontramos. Sin embargo, debemos explicar que en la recogida de datos de nuestro estudio se empleó el término “focalidad neurológica” para designar cualquier síntoma focal, englobando por tanto a las parálisis ó paresias, las crisis convulsivas, el nistagmus, el déficit visual o las alteraciones de la marcha entre otros. Estos síntomas son analizados de forma separada en ambos trabajos, lo que explica que en nuestro estudio la frecuencia sea mayor.

Los vómitos son síntomas poco específicos en pediatría; están presentes en el 17.39% de nuestros pacientes, y aparecen en pacientes con tumoraciones abdominales ó de SNC principalmente.

En el estudio referido previamente (187) las náuseas ó los vómitos son el síntoma inicial del 23.3% de los pacientes con tumores de SNC. No hemos encontrado en la bibliografía consultada una cifra de frecuencia de los vómitos como síntoma inicial en los tumores abdominales con la que comparar nuestros resultados, aunque en general se expone como un síntoma común (49).

La cefalea se presenta en el 14.82% de los pacientes. Una cifra similar (16.6%) presentaron este síntoma inicialmente los pacientes con tumores de SNC del estudio de Hayashi et al (187).

El dolor abdominal es un síntoma que acompaña a numerosos trastornos en pediatría, por tanto se hace preciso una adecuada y meticulosa historia clínica y exploración física para llevar a cabo un diagnóstico correcto. El 14.03% de nuestros pacientes presentaron dolor abdominal en el debut de su enfermedad tumoral. No hemos encontrado trabajos pediátricos en los que se determine la frecuencia global del dolor abdominal como primer síntoma de la enfermedad tumoral.

En un 8.89% de los niños apareció la fiebre ó febrícula como primer síntoma.

La fiebre es un síntoma frecuente en las leucemias y linfomas hasta su diagnóstico, así como en algunos tumores sólidos como neuroblastomas ó sarcomas de Ewing, ó en enfermedades avanzadas acompañado de otros síntomas constitucionales (48). El porcentaje de pacientes con fiebre documentada hasta el diagnóstico en nuestro estudio puede resultar algo bajo, pero pensamos que es debido a que no se estudiaron leucemias ni linfomas.

El 8.50% presentaron dolor osteoarticular. Este síntoma es relativamente infrecuente entre los síntomas iniciales de cáncer infantil (52). Puede ser la forma de presentación de tumores óseos, leucemias agudas ó como consecuencia de metástasis óseas de otras neoplasias.

Un porcentaje relevante de pacientes (17.63%) presentaron otros síntomas al diagnóstico, como distensión abdominal, cambios en el hábito intestinal, cambio de carácter o en el comportamiento del niño, macrocefalia ó síntomas respiratorios, entre

otros. Algunos de estos síntomas pueden ser inespecíficos y comunes a otras patologías pediátricas, dificultando el diagnóstico precoz.

En 31 pacientes (4.9%) el diagnóstico del tumor fue un hallazgo casual, llevado a cabo bien por los padres, ó en una exploración física rutinaria del pediatra, ó incluso al realizarle pruebas complementarias por otros motivos.

No hemos hallado estudios que valoren el porcentaje de pacientes con tumores pediátricos que sean diagnosticados de forma casual entre la bibliografía consultada.

#### V.4.2.- SÍNTOMAS INICIALES POR TIPO HISTOLÓGICO

Los pacientes afectos de tumores de SNC presentaron como síntomas más frecuentes al diagnóstico focalidad neurológica (53.97%), cefalea (37.04%) y vómitos (32.28%) (Tabla LXXV). Estos síntomas podían estar presentes desde el inicio del cuadro clínico o aparecer a lo largo del periodo de tiempo que pasó hasta el diagnóstico de la enfermedad; es común que en el mismo paciente aparezcan más de un síntoma a la vez, de hecho está descrito que la mayoría de los pacientes no son diagnosticados a partir de un único síntoma inicial, sino cuando coinciden varios de ellos en la evolución. Además pueden existir varios patrones de evolución de los síntomas en función de la localización del tumor (**188**). En la revisión publicada por Wilne et al (**51**) constatan que a excepción de las convulsiones, el resto de los síntomas se van a presentar siempre asociados entre sí en el momento del diagnóstico.

Los síntomas más comunes en los tumores de SNC de la infancia son la cefalea y los vómitos. Algunos estudios refieren que en más de la mitad de los pacientes aparecen estos síntomas en algún momento (**51,187-190**).

Nuestros pacientes presentaron en un 69.32% vómitos y/o cefalea, coincidiendo con lo que habitualmente es descrito como síntomas más frecuentes en los enfermos con tumoraciones a nivel del SNC.

Es llamativo el elevado porcentaje con pacientes que presentaron focalidad neurológica en su evolución hasta ser diagnosticados (53.97%) y que supera a lo que podemos encontrar descrito (**51,187-190**), sin embargo debemos tener en cuenta, como explicamos en el apartado anterior, que en este ítem se engloban tanto las parálisis motoras ó focalidades sensitivas, como las crisis convulsivas ó los síntomas cerebelosos, que en el resto de estudios son estudiados de forma independiente.

Los síntomas que con mayor frecuencia presentaban los pacientes afectos de neuroblastoma y otros tumores del SNS fueron, al igual que en la bibliografía consultada (**48,58-60**), la detección de una tumoración (39.25%), la aparición de síntomas constitucionales (24.3%) y la fiebre ó febrícula (23.36%) (Tabla LXXVI).

Los pacientes con retinoblastoma se diagnosticaron con mayor frecuencia por la presencia de leucocoria (64.7%), presentando en el 29.41% de los pacientes una focalidad neurológica, bien sea estrabismo ó nistagmo por déficit de visión (Tabla LXXVII). Estos síntomas son comunes a los que encontramos en la bibliografía consultada (**191,192**), en los que el síntoma más común es la leucocoria, que está presente en un 50-60% de los casos, seguido del estrabismo (20-25%) y los signos inflamatorios (6-10%).

Los tumores renales cursan en su mayoría (hasta 65-75% de los casos) de forma asintomática, siendo diagnosticados de forma casual por los progenitores ó en una exploración rutinaria del pediatra. En el 25-30% de los niños aparecen dolor abdominal, anorexia, vómitos, malestar general, hematuria macro ó microscópica ó bien hipertensión arterial (**61, 62**).

Nuestros pacientes con tumor renal presentaron, al igual que en lo descrito previamente, con mayor frecuencia a su diagnóstico una masa palpable (50%), dolor abdominal (23.08%), fiebre (17.31%) ó vómitos (15.38%) (Tabla LXXVIII).

Los tumores hepáticos presentaban como principal síntoma inicial la presencia de una tumoración palpable (62.5%) ó síntomas constitucionales (37.5%) (Tabla LXXIX). En la bibliografía consultada la detección de una masa en hemiabdomen superior derecho asintomática es la forma más común de diagnóstico, la presencia de fiebre, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso sugiere la presencia de enfermedad avanzada (**193-195**).

En el caso de los tumores óseos malignos (grupo VIII) los síntomas más frecuentes hasta llegar al diagnóstico fueron el dolor osteoarticular (52.17%), la aparición de una tumoración en la zona afecta (32.61%) y con menor frecuencia la cojera ó limitación funcional, los síntomas constitucionales ó la focalidad neurológica (debida a la compresión nerviosa, especialmente común en los sarcomas de Ewing de localización vertebral) (Tabla LXXX).

Lo expuesto en la bibliografía acerca de los síntomas iniciales de los tumores óseos coincide con lo que encontramos en nuestros pacientes, siendo los más comunes el dolor y la tumefacción de la zona enferma (48,63-68).

Los tumores mesenquimales malignos pueden localizarse en cualquier lugar del organismo, por lo que la sintomatología puede ser muy variada. Los signos y síntomas que presentan estos pacientes dependerán de la localización, el volumen tumoral y la afectación de estructuras vecinas (69).

En nuestro estudio estos pacientes fueron diagnosticados principalmente por la aparición de una tumoración (41.43%), que generalmente es expuesto en la bibliografía como el primer síntoma de alarma (69), seguido del dolor abdominal (14.29%) y los vómitos (7.14%) (Tabla LXXXI).

La sintomatología de los tumores germinales dependerá de la localización y el tipo histológico. En general, los tumores localización ovárica presentan al diagnóstico hasta en un 80% de los casos dolor abdominal, seguido de la presencia de una masa abdominal palpable y con menor frecuencia otros síntomas, como amenorrea ó metrorragia. Sin embargo, los tumores con localización testicular suelen diagnosticarse con mayor frecuencia por la presencia de una tumoración a dicho nivel. Los tumores germinales de localización extragonadal, como los teratomas sacrococcígeos, son diagnosticados en su mayoría durante el periodo neonatal por la presencia de una masa exofítica visible al nacimiento (196).

En nuestro estudio, englobando todos los tumores de esta histología, y sin diferenciar la localización del mismo, presentaron con mayor frecuencia al inicio una tumoración (51.81%) ó dolor abdominal (30.12%) (Tabla LXXXII).

Por último, el grupo de tumores de estirpe epitelial presentaron en su mayoría la tumoración como primer síntoma (29.63%), alteraciones endocrinas (18.52%), abdominalgia (11.11%) u otros síntomas (22.22%) (Tabla LXXXIII). No hemos encontrado en la bibliografía consultada estudios en los que se expongan los síntomas más frecuentes para este grupo con los que poder comparar, debido a que en él se engloban varios subtipos histológicos de localización y estirpe muy heterogénea.

## **V.5.- TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO**

### **V.5.1.- TIEMPO MEDIO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO**

Nuestra mediana de días hasta el diagnóstico es de 20 días para el global de pacientes (Tabla LXXXIV), y es menor que la podemos encontrar en otros trabajos como el de Dang-Tan et al en Canadá (81), con una mediana de 34 días.

Se podría explicar el hecho de que en nuestra muestra el diagnóstico se lleve a cabo de forma más precoz porque en los estudios citados se incluyen tanto las histologías benignas como las malignas. Los tumores de bajo grado de malignidad tienen un crecimiento habitualmente lento, por lo que el diagnóstico de estas neoplasias se realiza de una forma tardía generalmente.

Es un dato muy importante, desde el punto de vista asistencial, comprobar que en nuestro medio el diagnóstico de las neoplasias se realiza de forma precoz, lo que indica la concienciación y educación sanitaria de la población, la accesibilidad al sistema sanitario por parte de los pacientes, una adecuada formación del personal sanitario que atiende a estos niños, así como el acceso a las pruebas complementarias adecuadas para llevar al diagnóstico.

Estudiando el tiempo de demora por grupos histológicos, hemos comprobado cómo el grupo con mayor demora hasta el diagnóstico es el de los tumores de SNC, con 82.54 días de media y mediana de 31 (Tabla LXXXIV). El hecho de ser diagnosticados de forma más tardía que otras histologías coincide con lo que se publica en la bibliografía consultada (46,52,72-75). Nuestra media de días hasta el diagnóstico para estos tumores se encuentra por encima de la descrita por Reulecke et al (73) en el hospital de Muenster (59.3 días para una serie de 245 casos), aunque se sitúa muy por debajo de otras series descritas que oscilan entre los 123.4 días (77) y 211 días de media (46).

En nuestra población la media de días para el diagnóstico los retinoblastomas de 83.08 días (mediana 19 días).

En la serie de Loh et al (77) los retinoblastomas poseían la mediana hasta el diagnóstico más prolongada (9.4 semanas).

En un estudio llevado a cabo por Wallach et al (197) en Suiza entre los años 1963 y 2004 comprobaron cómo el tiempo de demora hasta el diagnóstico de los pacientes con retinoblastoma mejoró de forma significativa a lo largo de los años del estudio, descendiendo desde 6.97 meses de media entre 1963 y 1983, a 2.25 meses entre 1994 y 2004, en relación con el mejor acceso de la población a los centros especializados y la obligatoriedad del seguro sanitario.

Según Bai et al (198) en la población china el diagnóstico se produjo con una demora de  $4.5 \pm 5.9$  meses entre los años 1987 y 2006, llegando a ser superior a 6 meses en un 17% de los pacientes estudiados, lo cual es remarcado como negativo por los AA que postulan que una mejora en la formación de padres y pediatras, así como en la infraestructura médica de su país debe ser llevada a cabo.

Pensamos que las diferencias en cuanto al tiempo de demora hasta el diagnóstico en este tumor entre nuestro estudio y los presentados previamente, puedan estar en relación con las diferencias en cuanto a la organización sanitaria de los diferentes países y la implantación de métodos de detección precoz durante las exploraciones rutinarias del lactante sano por el pediatra, así como la sensibilización y formación de los padres.

Los tumores renales son los que se diagnostican más precozmente (8.68 días de media y mediana de 2 días), esto sucede porque generalmente son hallazgos casuales durante una exploración rutinaria del pediatra ó encontrados por los padres del enfermo. Esta cifra es considerablemente menor que lo que encontramos en la bibliografía (46,77), quizás la diferencia pudiera deberse a que en nuestra base de datos registráramos como día de inicio de los síntomas aquel en el que se produce el hallazgo casual de la masa abdominal (si éste fue el modo del diagnóstico), y no se registrara en su historia clínica la aparición de otros síntomas inespecíficos que pudieran haberse presentado previamente en el paciente y que sí hayan sido tenidos en cuenta en otras publicaciones.



El impacto que el retraso en el diagnóstico y por tanto el inicio de la terapia en el pronóstico de estos niños, es aún desconocido. Generalmente se piensa que el retraso pudiera llevar implicado un peor pronóstico, sin embargo, existen muy pocos estudios específicamente diseñados para investigar este hecho, y además presentan resultados contradictorios (82).

## **V.5.2.- TIEMPO MEDIO DESDE EL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO POR INTERVALOS DE TIEMPO**

### **➤ PERIODO 1980-1988**

En este primer periodo el global de tumores se diagnosticaron con una media de 51.51 días y 14 días de mediana (Tabla LXXXV).

Las neoplasias epiteliales son las que mayor tiempo de demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico presentan (132 días), seguidos de los tumores del SNC (73.14 días) y los neuroblastomas (71.18 días de media).

Los tumores diagnosticados en un menor periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas fueron los tumores hepáticos, con una media de 3 días y los renales, con 7.25 días de media.

### **➤ PERIODO 1989-1997**

En el segundo periodo, la media de días hasta el diagnóstico fue de 70.99 y mediana de 15 (Tabla LXXXVI).

Los tumores de SNC son el grupo que poseen una media de días superior, en 105.28 días, seguida de los sarcomas de partes blandas (94.33 días).

Los tumores renales fueron los que se diagnostican con más precocidad desde el inicio de los síntomas, de media 5.69 días.

### ➤ PERIODO 1998-2006

En el tercer periodo estudiado, la media de días hasta el diagnóstico es de 61,35 días, con una mediana de 30 días (Tabla LXXXVII).

En esta época los tumores con mayor tiempo de demora hasta el diagnóstico fueron los retinoblastomas, con 156.8 días, aunque debemos tener en cuenta que el número de pacientes en este grupo es muy pequeño como para poder extraer consecuencias de los resultados.

Los tumores de SNC en este periodo se diagnosticaron con una media de 84.69 días.

La histología que presentaron una demora hasta el diagnóstico menor fueron nuevamente los tumores renales, con una media de 12.33 días.

No encontramos diferencias significativas en cuanto al tiempo de demora hasta el diagnóstico entre los tres periodos.

## V.6.- ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DEL TOTAL DE TUMORES

La supervivencia global encontrada en nuestro grupo, incluyendo todas las histologías y estadios y para el total de años del estudio, es al año del diagnóstico de 85.6 % (Intervalo de confianza del 95%: 82.6 – 88.7), a los tres años de 71.3% (IC 95%: 67.5 – 75.4) y a los 5 años de 69.1% (IC 95%: 65.1 – 73.3) (Tabla LXXXVIII; Figura 46).

La supervivencia libre de evento para el total de pacientes y durante todo el periodo de estudio, es al año del diagnóstico de 80.2 % (IC 95%: 76.8 – 83.7), a los tres años de 64.1% (IC 95%: 60.1 – 68.5) y a los 5 años de 61.7% (IC 95%: 57.5 – 66.1) (Tabla LXXXIX; Figura 47).

Los datos de supervivencia a 5 años del ACISS para la región sur de Europa, en la que nos encontramos, para los años 1988-1997 (*128*), estaba en el 72%.

En el caso de Reino Unido la supervivencia a 5 años para los niños diagnosticados entre 1991 y 1996 era de 72.4% (IC 95%: 71.4-74%) (*199*).

En la publicación del RNTI español para la cohorte de niños diagnosticados entre 1991 y 2002, la supervivencia en nuestro país era de 74% (IC 95%: 72.5-75.5%) (*19*).

En nuestro estudio la supervivencia global a 5 años es algo inferior, aunque muy cercana a los estudios presentados. Es importante tener en cuenta que nuestro trabajo engloba 27 años de estudio, mientras que los que hemos tomado como referencia son periodos de 5 a 10 años y posteriores al inicio de nuestro estudio.

En 27 años los métodos de diagnóstico y tratamiento han mejorado notablemente, de tal modo que la supervivencia del grupo para el global de años pudiera estar infravalorada en comparación con otros trabajos, ya que pensamos que la supervivencia ha debido experimentar una mejoría similar a la que ha sucedido en el resto de la población española a lo largo de los años, incrementándose desde el 54 % en

los primeros años (cohorte 1980-84) al 76% en los últimos (2000-2002), según los datos del RNTI (18).

Además debemos tener en cuenta que los estudios de supervivencia expuestos previamente (19,128,199), exponen los datos tanto de los pacientes con tumores sólidos como de los afectos de leucemias y linfomas, que en nuestro estudio no se recogen y que poseen una supervivencia más elevada que la media. En el caso de las cifras europeas (128) la cohorte de pacientes de 1988-1997 con leucemia tuvo una supervivencia a 5 años del 73% y los linfomas de 84%. En Reino Unido (199) la supervivencia a 5 años para la cohorte de pacientes de 1991-1996 fue de 76,3% para las leucemias y 83.6% para los linfomas.

## **V.7.- ESTUDIO DE LOS POSIBLES FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA**

### **V.7.1. –EDAD**

Las diferencias encontradas respecto a la supervivencia por grupos de edad no son significativas, se encuentra en todos los grupos en torno al 70% a los 5 años.

El grupo de mejor supervivencia a los 5 años de seguimiento es el de los niños mayores (10 a 14 años), con un 71.0% (IC 95%: 62.6% – 80.6%), y el de menor supervivencia el de 5-9 años, con 67.7% (IC 95%: 60.2% – 76.2%) (Tabla XC y Figura 48).

Según los datos de Peris Bonet et al (**19**) la supervivencia encontrada en el estudio de base poblacional en España, analizando los resultados por grupos de edad comprobamos que se obtiene una supervivencia igualmente superior en el grupo de 10 a 14 años con 76.0%, comparado con los grupos de edad de 0 a 4 años (73.3%) ó de 5 a 9 años (72.2%), como ocurre en nuestro estudio.

En Europa (**128**) la supervivencia para el total de tumores era inferior durante el primer año de seguimiento en el grupo de menores de 1 año, en comparación con el resto de edades, sin que se encuentren diferencias entre el resto de grupos entre sí.

### V.7.2. –SEXO

La supervivencia entre los sexos es similar (69.0% a los 5 años en varones y 69.2% en las niñas), no encontrándose diferencias significativas entre ellos (Tabla XCII y Figura 49).

Según los datos del ACCIS (*128*), la supervivencia global a 5 años es ligeramente inferior en varones que en las niñas (72% en los niños frente a 73% en las niñas), sin embargo, analizando por regiones, no se encuentran diferencias significativas por sexo en ninguna región excepto en la del Este (60% de varones frente a 63% de niñas), que se explica por el elevado porcentaje de niñas con carcinoma de tiroides en la región de Bielorrusia.

Tampoco en la revisión realizada por Johnston et al en Reino Unido (*199*) encuentran diferencias significativas en la supervivencia global por sexo, que es de 67.9% para ambos sexos a los 15 años de seguimiento.

Nuestros resultados coinciden con estos datos publicados.

### V.7.3. –TIPO HISTOLÓGICO

Los grupos con mayor supervivencia a 5 años son los retinoblastomas con 91.6% (IC 95%: 77.3% – 100%), las neoplasias epiteliales con 90.9% (IC 95%: 79.7% – 100%) y los tumores de células germinales con el 88.0% de supervivencia (IC 95%: 80.6% – 96.2%) (Tabla XCIV y Figura 50).

El grupo de menor supervivencia a 5 años es el de los tumores hepáticos, con un 28.6% (IC 95%: 8.9% – 92.2%). Otro grupo con una supervivencia baja es el de los tumores óseos malignos, que en nuestra muestra alcanza el 44.6% (IC 95%: 31.4% – 63.4%).

El riesgo instantáneo de muerte de los grupos histológicos IV y IX respecto al III no es significativo, por tanto no se aprecian evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos respecto al de tumores de SNC.

Sin embargo, encontramos diferencias significativas al comparar los grupos V, VI, VII, VIII, X y XI respecto al grupo III.

Analizando los datos de supervivencia expresados en el trabajo de Sankila et al (128), del global de Europa, la región del Sur europea y de Estados Unidos, nuestro estudio ofrece cifras de supervivencia comparables en la mayoría de los grupos histológicos (III, IV, V, VI, IX, X y XI).

Únicamente encontramos una diferencia mayor en el caso de los tumores de los grupos VII y VIII, con una supervivencia más baja en nuestro estudio. Pensamos que en el caso de los tumores hepáticos (VII) las diferencias pueden ser explicadas por el número tan bajo de pacientes, tan sólo 8, incluidos en este grupo. En el caso de los tumores óseos (grupo VIII) podría tener relación con la menor frecuencia de tumores óseos encontrada, respecto a la esperada.



#### **V.7.4. –ESTADIO TUMORAL**

La supervivencia va disminuyendo en relación con el grado de extensión de la enfermedad tumoral, de tal modo que el grupo con mejor supervivencia es el Estadio I, con una supervivencia a 5 años de 95.4% (IC 95%: 92.5% – 98.4%) y el de peor supervivencia el Estadio IV, con 37.0% (IC 95%: 28.3% – 48.3%) (Tabla XCVI; Figura 51).

En Singapur entre 1997 y 2007, fueron analizados 390 pacientes por Loh et al (77) y comprobaron cómo los pacientes con estadio IV poseían una supervivencia libre de evento inferior al resto de estadios, con significación estadística.

#### **V.7.5. – LOCALIZACIÓN**

No encontramos diferencias significativas en nuestro estudio al analizar la supervivencia de los pacientes en función de la localización tumoral, analizando las dos localizaciones más frecuentes (SNC y abdomen).

En los estudios de supervivencia consultados no se analiza esta variable como factor pronóstico en la supervivencia.

### V.7.6. – TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO

Los grupos con mayor supervivencia a 5 años, según los datos analizados en nuestro estudio, son aquellos con un diagnóstico antes del mes de iniciarse los síntomas, con una supervivencia del 76.6% (IC 95%: 71.6-81.9%), los diagnosticados con un tiempo de demora entre 90 y 120 días: 75.3% (IC 95%: 56.9-99.6%) y los que lo hacen con un tiempo superior a 120 días: 77.5% (IC 95%: 67.0-89.7%) (Tabla CI; Figura 53).

De acuerdo con los diferentes AA (71-78), cuanto más precoz se haga el diagnóstico de una enfermedad tumoral maligna (es decir, en estadio I), mejor será la supervivencia.

Pensamos que aquellos pacientes con una demora hasta el diagnóstico superior a los 3 meses (los grupos de 90-120 días y más de 120 días) son diagnosticados tan tarde porque se trata de pacientes con tumores de crecimiento más lento, poco agresivos, que dificulte el diagnóstico, y el hecho de que posean una supervivencia más elevada está a favor de la menor malignidad de estos casos.

El grupo de los pacientes con diagnóstico entre 30 y 60 días tienen una supervivencia inferior que el resto de los grupos a los 5 años, que es del 60.2% (IC 95%: 48.7-74.4%). Además, las diferencias respecto al grupo de <30 días son significativas.

Los trabajos que estudian el tiempo de demora desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad tumoral y los factores que influyen en él, sugieren que si este periodo es corto, el pronóstico del paciente será más favorable. Por este motivo los AA promueven la mejora en los métodos de detección precoz de estas neoplasias, así como la sensibilización de padres y médicos de atención primaria, y el acceso a la atención sanitaria precoz y de calidad por parte de estos pacientes (71-78).

Únicamente en el trabajo de Loh et al (77) no encontraron diferencias significativas entre los pacientes que eran diagnosticados en un tiempo superior ó inferior a la mediana de 5.3 semanas, quizás porque el número de pacientes era no muy elevado (390) para obtener conclusiones a este respecto.

### V.7.7. – RAZA

Los pacientes de raza caucásica presentan una supervivencia a 5 años de 63.1% (IC 95%: 58.8-67.8%), mientras que para el resto de razas fue 51.2% (IC 95%: 39.8-65.7%) (Tabla CIII y Figura 54).

Estas diferencias en la supervivencia de los pacientes en función de su raza son estadísticamente significativas ( $p=0.05$ ).

La mayor parte de los pacientes de raza diferente a la caucásica, lo son de raza árabe, constituyendo 10% de los pacientes del estudio. Existen pocos trabajos acerca de la supervivencia al cáncer infantil en Marruecos, que es de dónde proceden nuestros pacientes de raza árabe.

En el estudio de Hessissen et al (*177*) en el que describen la situación actual de la Oncología infantil en Marruecos, estiman una supervivencia a 5 años de tan sólo el 30%. Los AA explican que los pacientes con enfermedades malignas, al igual que en otros países en desarrollo poseen una serie de factores que impiden su adecuado manejo, como son los retrasos en el diagnóstico, el coste del tratamiento (que en ocasiones debe ser soportados por el propio paciente), la disponibilidad de los fármacos, el abandono del tratamiento, ó el hecho de que el cáncer no sea una prioridad en relación con otros problemas de salud.

En nuestro caso pensamos que el hecho de encontrar una supervivencia del grupo de raza distinta de la caucásica (especialmente árabe) significativamente inferior al resto pudiera deberse a que la situación en la que acuden a nuestro Centro estos pacientes implica una mayor gravedad (enfermedad avanzada) y con menos posibilidades de curación.

### V.7.8.- PERIODO DE TIEMPO

La supervivencia no se modificó de manera significativa a lo largo de los tres periodos de tiempo establecidos (1980-1988, 1989-1997, 1998-2006) (Tabla CVIII, Figura 58), situándose en los tres periodos en torno al 70%.

Bosetti et al (*126*) reflejan la mejoría de la supervivencia en Europa, incrementándose desde el 65% en el periodo 1983-1992 hasta el 75% entre 1993 y 1997 para el global de cáncer infantil.

Para el ACCIS (1978-1997) (*130*) la supervivencia global en Europa y por regiones creció de forma significativa, desde 54% en el período 1978-1982 al 75% en 1993-1997. Los grupos histológicos que mayor incremento experimentaron fueron los linfomas no Hodgkin (60%) y los tumores hepáticos (32%).

El estudio EURO CARE (*132*) determina que el incremento en la supervivencia de los niños europeos fue generalizado en todos los tipos tumorales, excepto en melanoma, osteosarcoma y carcinoma de tiroides. Las leucemias y linfomas fueron los grupos que mayor mejoría en la supervivencia experimentaron.

Para el RNTI, la supervivencia en España (1980-2002) se incrementó de forma marcada, desde el 54% para la cohorte de niños diagnosticados entre 1980 y 1984, hasta el 76% para la cohorte 2000-2002 (*18*).

En nuestro estudio no encontramos este incremento tan marcado de la supervivencia que existe en otros trabajos, porque las cifras de supervivencia en el primer periodo de tiempo son comparables a las del periodo final (ambas en torno a 70%).

En la bibliografía consultada se determina que el incremento de la supervivencia del cáncer infantil a lo largo de las últimas décadas es debido principalmente a la mejora de la supervivencia de leucemias y linfomas.

Si bien en nuestro estudio no se incluyen estos dos grupos histológicos, pensamos que éste pudiera ser el motivo por el que nuestras cifras de supervivencia sean superiores a las de la bibliografía consultada en los primeros años del estudio, así como de la estabilidad de la misma a lo largo de los 27 años.

## V.8.- SECUELAS, RECAIDAS, SEGUNDOS TUMORES

El porcentaje de pacientes de nuestro estudio que presentaron una segunda neoplasia a lo largo del periodo de seguimiento fue de 0.0096 %, es decir sólo 6 del total.

Este porcentaje es inferior al encontrado por ejemplo en el trabajo de Tukenova et al (**142**) en Francia durante un periodo de seguimiento muy prolongado (28 años de mediana, rango 5-63) que era de 0.03% (134 pacientes de 2.392 seguidos).

Pensamos que nuestra frecuencia de presentación de estas segundas neoplasias es inferior a la descrita en (**142**) porque el periodo de seguimiento de nuestros pacientes es inferior (media de 70 meses: 5.8 años; rango: 0-27 años). Algunos de estos segundos tumores pueden aparecer en la edad adulta, estando ya fuera del seguimiento en la consulta de Oncología pediátrica.

Nuestras cifras son similares a las encontradas en el trabajo de Klein et al (**144**), en las que encuentran 276 segundas neoplasias de un total de 24.203 pacientes en seguimiento (0.01%). En este caso el rango de años de seguimiento es de 0 a 18, con una mediana de 6 años.

Un total de 98 pacientes (15.7%) presentaron una recaída local y/o metastásica de la enfermedad.

En el estudio de Howell (**200**) encontraron un 19.9% de recurrencias de la enfermedad tumoral en un grupo de 186 pacientes de Reino Unido seguidos una media de 5.9 años (rango 0.07-10.36 años).

Ceschel et al (**201**) revisaron 3.927 pacientes con tumores sólidos en Italia entre 1980 y 1998, de los que el 17.67% de ellos presentaron una recidiva de la enfermedad tras suspender la terapia.

Nuestras cifras de recurrencia son comparables a las presentadas en la bibliografía consultada.



No se han tenido en cuenta las secuelas derivadas del tratamiento, tales como déficits de crecimiento y desarrollo, disfunción neurocognitiva, trastornos cardiovasculares, endocrinológicos, renales, gastrointestinales ó secuelas músculo-esqueléticas, entre otros, que pueden igualmente modificar la calidad de vida del niño superviviente de una enfermedad maligna y que están descritas en la bibliografía (141,142).

## **VI.- CONCLUSIONES**

## **VI.- CONCLUSIONES**

- 1.-** El número de tumores sólidos diagnosticados y tratados en nuestra Unidad durante el periodo estudiado tiene una tendencia significativamente creciente.
- 2.-** Los tumores sólidos más frecuentes en nuestro estudio son los tumores de SNC y los de SNS. Un importante número de pacientes se diagnostica de una neoplasia sólida en estadio precoz de su enfermedad (I, II ó III). Los neuroblastomas y otros tumores del SNS son los que con mayor frecuencia se diagnostican en estadio metastásico.
- 3.-** Más del 50% de los pacientes tienen una edad al diagnóstico inferior a 4 años, predomina discretamente el sexo masculino. En más del 90% de los pacientes no se han encontrado factores predisponentes para el desarrollo de una enfermedad tumoral.
- 4.-** La presencia de tumoración es el síntoma inicial más frecuente al diagnóstico.
- 5.-** El tiempo medio hasta el diagnóstico de la enfermedad tumoral en nuestro grupo de pacientes no se ha modificado de forma significativa a lo largo del periodo de tiempo estudiado; los tumores de SNC constituyen el grupo histológico con mayor demora hasta el diagnóstico.
- 6.-** La supervivencia global a los 5 años fue del 69.1% y libre de eventos del 62.7%, comparable a la descrita en la población de referencia.
- 7.-** Los factores que se han encontrado asociados a la supervivencia de nuestro grupo de pacientes son el tipo histológico (mejor en retinoblastoma, neoplasias epiteliales y tumores de células germinales), el estadio tumoral (inferior en los estadios IV), el tiempo hasta el diagnóstico (mejor si se realiza en los primeros 30 días desde el inicio de los síntomas) y la raza (mejor en los caucásicos).

## **VII.- BIBLIOGRAFIA**

## VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Acha T. Aspectos generales del cáncer en la infancia. En: Muños Hoyos A, Del Moral Romero E, Uberos Fernández J. Oncología infantil. Alcalá La Real (Jaén); Formación Alcalá; 2001. p 17-39.
- 2.- Gloeckler Ries L, Percy C, Bunin G. Introduction. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 1-16.
- 3.- Peris Bonet R., Giner Ripoll B. Epidemiología del cáncer en la infancia. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 215-238.
- 4.- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev 2010; 36: 277-285.
- 5.- Fernández-Delgado Cerdá R, Donat Colomer J. Cáncer infantil. En: Diaz-Rubio E, García-Conde J. Oncología Clínica Básica. Madrid; Arán Ediciones; 2000. p 655-672.
- 6.- Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Cifras de población y Censos demográficos. Series históricas de población. <http://www.ine.es/>
- 7.- Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Cifras de población y Censos demográficos. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 1996. <http://www.ine.es/>
- 8.- La población de Málaga. Cuadernos Fundación BBVA. Num 19. pp 1-16. <http://www.fbbva.es>
- 9.-Informe anual del sistema nacional de salud 2007 - Ceuta y Melilla. <http://www.msps.es>

- 10.- Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-6444.
  
- 11.- McKinney P.A., Feltbower R.G., Parslow R.C. et al. Patterns of childhood cancer by ethnic group in Bradford, UK 1974-1997. *Eur J Cancer* 2003; 39: 92-97.
  
- 12.- Lainer A, Holck P., Day G.E., Key C. Childhood cancer among Alaska Natives. *Pediatrics* 2003; 112: 396-403.
  
- 13.- McWhirter W, Dobson C, Ring I. Childhood cancer incidence in Australia, 1982-1991. *Int. J. Cancer* 1996; 65: 34-38.
  
- 14.- Baade PD, Youlten DR, Valery PC et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer* 2010; 102: 620-626.
  
- 15.- Arora RS, Eden TOB, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. *Indian J Cancer* 2009; 46(4): 264-273.
  
- 16.- Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1952-1960.
  
- 17.- Pastore G., Mosso ML., Dalmaso P., Magnani C. The childhood cancer registry of Piedmont-Italy. Descriptive epidemiology of childhood malignancies in Piedmont, 1967-1994. *Epid Prev* 1999; 23:360-368.
  
- 18.- Cáncer infantil en España 2008. Estadísticas 1980-2007. Datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP).  
<http://rticc.cicancer.org/i/RNTISEOP2008.pdf>
  
- 19.- Peris-Bonet R, Salmerón D, Matínez-Beneito MA et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supl 3) iii103-iii110.

- 20.- García Calatayud S., San Román Muñoz M., Uyaguari Quezada M., Pérez Gil E., González Lamuño D., Cantero Santamaría P. Cáncer infantil en la comunidad de Cantabria (1995-2000). *An Pediatr* 2003; 58 (2): 121-127.
- 21.- Pollan M, Lopez-Abente G, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C, Vergara A, et al. Childhood cancer incidente in Zaragoza and Navarre (Spain): 1973-1978. *Eur J Cancer* 1997; 33:616-23.
- 22.- Izarzarzugaza Lizarraga MI, Aldasoro Unamuno E. Incidencia de cáncer infantil en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Oncología* 1995; 18:20-4.
- 23.- Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C et al. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2037-2049.
- 24.- Izarzarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC et al. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2050-2063.
- 25.- Peris-Bonet R, Martinez-García C, Lacour B et al. Childhood central nervous system tumours-incidence and survival in Europe (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2064-2080.
- 26.- Spix C, Pastore G, Sankila R et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2081-2091.
- 27.- MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova-Foucher E et al. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2092-2102.

28.- Pastore G, Znaor A, Spreafico F et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2103-2114.

29.- Stiller CA, Pritchard J, Steliarova-Foucher E. Liver cancer in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2115-2123.

30.- Stiller CA, Bielack SS, Jundt G et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997: Report from the Automated Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2124-2135.

31.- Pastore G, Peris-Bonet R, Carli M et al. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2136-2149.

32.- Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E et al. Thyroid cancer incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2150-2169.

33.- Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E et al. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 1961-1971.

34.- Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E et al. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. Eur J Cancer 2006; 42 (13): 2183-90.

35.- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents en Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet 2004; 364: 2097-105.



36.- Linet M, Ries L, Smith M et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1051-8.

37.- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.

38.- Gurney J, Smith M, Ross J. Cancer among infants. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 149-156.

39.- Scheurer E, Bondy M y Gurney J. Epidemiology of childhood cancer. En Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 2-16.

40.- Pacheco Cumani C, Navajas Gutierrez A, Madero López L. Tumores del sistema nervioso central. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 551-570.

41.- Aristu J, Zubieta JL, Bejarano B et al. Tumores del sistema nervioso central. En: Sierrasesúмага L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 445-494.

42.- McMahon B. Prenatal X-rays exposure and childhood cancer. J Natl Cancer Inst 1962; 28: 1173-1191.

43.- Koufos A et al. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. Nature 1985; 316 (6026): 330-334.

- 44.- Pardo García N. Tumores de células germinales. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 681-692.
- 45.- Ferro Delgado MT, Cabello Albendea P. Bases genéticas y herencia en oncología pediátrica. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 239-248.
- 46.- Kilburn L, Siegel S, Steuber C. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p:123-37.
- 47.- Garcia Hernandez B. Signos y síntomas sugerentes de cáncer en la infancia en Atención Primaria. *Pediatr Integral* 2004; VIII(6): 524-532.
- 48.- Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of childhood malignancies. *Am Fam Physician*.2000;61(7):2144-54.
- 49.- Morales-Fochs L, Cruz-Martínez O. Albert A. Tumores abdominales. En Cruz M. Tratado de pediatría. Majadahonda (Madrid); Ergon; 2011, p 1735-1739.
- 50.- Vázquez Martín MA, López Muñoz J, Molina Carballo A. Tumores malignos del sistema nervioso central. En: Muños Hoyos A, Del Moral Romero E, Uberos Fernández J. Oncología infantil. Alcalá La Real (Jaén); Formación Alcalá; 2001. p 271-300.
- 51.- Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumors: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502-506.
- 52.- Raab CP, Gartner JC. Diagnosis of Childhood Cancer. *Prim Care Clin Office Pract* 2009; 36: 671–684.
- 53.- Rodrigues K, De Carmargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: Responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1): 29-34

- 54.- Blaney S, Haas-Kogan D, Poussaint TY. Gliomas, Ependymomas, and Other Nonembryonal Tumors of the Central Nervous System. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 717-771.
- 55.- Acha García T, Ros López B, Giralt López de Sagredo J. Bravo C. Tumores del sistema nervioso central en el niño: aspectos generales. En: Benavides M, Arráez MA, Herruzo I, Acha T. Tumores del SNC en el adulto y en la infancia. Madrid; Aula Médica; 2012. p: 607-630.
- 56.- López-Ibor B, Sanz Villa N. Tumores renales en la infancia. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 587-610.
- 57.- Duffner P. Diagnosis of brain tumors in children. Expert Rev Neurotherapeutics 2007; 7 (7): 875-885.
- 58.- Brodeur G, Hogarty M, Mosse Y, Maris J. Neuroblastoma. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 886-922.
- 59.- Castel V, Cañete A. Neuroblastoma. En: Sánchez de Toledo Codina J, Ortega Aramburu JJ. Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. Ergon; 2010, p 281-290.
- 60.- López Ibor B. Tumores de la cresta neural. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 553-570.
- 61.- García-Miguel P, Sastre Urgellés A, Jaureguizar Monereo E. Tumores renales. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 533-552.

- 62.- López-Ibor B, Sanz Villa N. Tumores renales en la infancia. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 587-610.
- 63.- Hawkins D, Bölling T, Dubois S et al. Ewing Sarcoma. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p:987-1014.
- 64.- Gorlick R, Bielack S, Teot L et al. Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment, and Remaining Challenges. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 1015-1044.
- 65.- Sierrasesúmaga L, Sanjulián M, Aristu J. Familia de tumores Ewing (FTE). En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 617-636.
- 66.- Rodriguez-Galindo C. Osteosarcoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 637-651.
- 67.- García-Miguel García-Rosado P, Sastre Urgellés. Sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 623-643.
- 68.- Muñoz Villa A. Sarcoma osteogénico. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 645-656.
- 69.- Wexler L, Meyer W, Helman L. Rhabdomyosarcoma. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 923-953.
- 70.- Alamo L, Beck-Popovic M, Gudinchet F, Meuli R. Congenital tumors: imaging when life just begins. Insights Imaging. 2011 Jun;2(3):297-308.

71.- Dang-Tan T, Franco E. Diagnosis delays en childhood cancer. A review. Cancer 2007; 110 (4): 703-713.

72.- Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. J Pediatr 1991;119:725-732.

73.- Reulecke B, Erker C, Fiedler B et al. Brain Tumors in Children: Initial Symptoms and Their Influence on the Time Span Between Symptom Onset and Diagnosis. J Child Neurol 2008; 23; 178-183.

74.- Saha V, Love S, Eden T et al. Determinants of symptom interval in childhood cancer. Arch Dis Child 1993; 68: 771-774.

75.- Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies. A Population-based Study. Acta Oncologica 2000; 39(7): 873-876.

76.- Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex A, Mejía-Aranguré JM et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of mexican children with cancer. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 25-31.

77.- Loh AHP, Aung L, Ha C et al Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. Pediatr Blood Cancer 2012; 58: 561-565.

78.- Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, Ben Arush M. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. Cancer Epid 2011; 35: 83-89.

79.- Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex A, Mejía-Aranguré JM et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of mexican chilren with cancer. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 25-31.

- 80.- Stefan D, Siemonsma F. Delay and causes of delay in the diagnosis of childhood cancer in Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 80-85.
- 81.- Dang-Tan T, Trottier H, Mery L et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 468-474.
- 82.- Craft AW, Parker L. Screening for Neuroblastoma: 20 years and still no answer. *Eur J Cancer* 1996; 32 (9): 1540-1543.
- 83.- Sawada T, Todo S, Fujita K, et al. Mass screening of neuroblastoma in infancy. *Am J Dis Child* 1982, 136, 710-712.
- 84.- Sawada T, Hirayama M, Nakata T, et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group. *Lancet* 1984; 2: 271–73.
- 85.- Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996; 348: 1682–87.
- 86.- Schilling FH, Erttmann R, Ambros PF, et al. Screening for neuroblastoma. *Lancet* 1994; 344: 1157–58.
- 87.- Mathieu P, Frappaz D, Chauvin F, et al. A 5-year (1990–1994) neuroblastoma screening feasibility study in France. Methodology and preliminary observations. *Early Hum Dev* 1996; 46: 177–96.
- 88.- Berthold F, Baillot A, Hero B, et al. Which cases are found and missed by neuroblastoma screening at 1 year? Results from the 1992 to 1995 study in three Federal States of Germany. *J Clin Oncol* 1999;17: 1200.
- 89.- Kerbl R, Urban C. Neuroblastoma screening in the United States: results of the Texas Outreach Program for Neuroblastoma Screening. *Cancer* 1998; **83**: 2047–48.

- 90.- Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T et al. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2008; 371:1173-1180.
- 91.- Parker L. Screening for neuroblastoma. *Curr Pediatr* 1997; 7: 177-179.
- 92.- Hakama M, Coleman MP, Axelle DM et al. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1404-1413.
- 93.- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005; 103: 1457-67.
- 94.- Chang CH, Housepian EM, Herbert CJ. An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar meduloblastoma. *Radiology* 1969; 93:1351-1359.
- 95.- Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1874-1881.
- 96.- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477.
- 97.- Reese AB, Ellsworth RM. Management of retinoblastoma. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 114:958-962.
- 98.- Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 729-735.
- 99.- Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: The case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 41-53.

- 100.- Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 228-234.
- 101.- Chantada G, Doz F, Antoneli CB et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov;47(6):801-5.
- 102.- Vujanic GM, Delemarre JFM, Sandstedt B, et al. The New SIOP (Stockholm) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:145-146.
- 103.- Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Feb;38(2):79-82.
- 104.- Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, et al. Management of Wilm's tumor: current practice and future goals. *The Lancet Oncology* 2004; 5:37-46.
- 105.- Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol* 1987;5:46–54.
- 106.- Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997;80:1165–1170.
- 107.- Okcu MF, Pappo AS, Hicks J, et al. The Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 954-986.
- 108.- Sierrasesúmaga L, Sanjulián M, Aristu J. Familia de tumores Ewing (FTE). En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. *Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente*. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 617-636.



- 109.- Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York, NY: Wiley, 2002.
- 110.- World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics: Tumours of Soft Tissue and Bone. Washington, DC: IARC Press, 2002.
- 111.- Evans AE, Land VJ, Newton WA. Combination chemotherapy in the children with malignant hepatoma. *Cancer* 1982; 50: 821-826.
- 112.- Reynolds M. Pediatric liver tumors. *Semin Surg Oncol*, 1999; 16: 159-172.
- 113.- Morita K, et al. The proposed Japanese TNM classification of primary liver carcinoma in infants and children. *Jpn J Clin Oncol*, 1983; 13 (2): 361-369.
- 114.- Roebuck DJ, Aronson DC, Clayput P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumors of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 123-132.
- 115.- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550.
- 116.- Olson TA, Schneider DT, Perlman EJ. Germ Cell Tumors. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 1045-1067.
- 117.- Corrigan J, Feig S. On behalf of the Section on Hematology/Oncology, 2003-2004 of the American Academy of Pediatrics. Guidelines for Pediatric Cancer Centres. Policy Statement. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1833-1835.
- 118.- Calvo Escribano C, Carboné Bañeres A, Muñoz Mellado A. Cuidados paliativos en oncología pediátrica, En Gómez Sancho M. Cuidados paliativos en niños. Las Palmas de Gran Canaria; GAFOS; 2007. p 17-42.
- 119.- Merino Arribas JM. Quimioterapia del cáncer infantil. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 323-369.

120.- Aldaz A, Giráldez J, Idoate A, Sierrasesúmaga L. Quimioterapia antitumoral (I). Conceptos generales de la quimioterapia. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 119-135.

121.- Aldaz A, Giráldez J, Idoate A, Sierrasesúmaga L. Quimioterapia antitumoral (II). Agentes citostáticos más utilizados. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 137-159.

122.- Aristu J, Moreno M, Ramos L, Martínez Monge R. Principios de radioterapia pediátrica. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 88-118.

123.- Tovar Larrucea J.A. Martínez Martínez L. Cirugía oncológica en la infancia. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 283-290.

124.- Fernández-Plaza S, Sevilla Navarro J, Madero López L. Terapia de soporte. En: Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid; Ergon; 2005. p 451-467.

125.- Gloeckler Ries L. Childhood cancer mortality. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 165-170.

126.- Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L et al. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. Eur J Cancer 2010; 46: 384-394.

127.- Gatta G, Capocaccia R, Coleman M et al. Childhood cancer survival in Europe and in the United States. Cancer 2002; 95 (8): 1767-1772.

128.- Sankila R, Martos Jiménez MC, Miljus D, et al. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1972-80.

129.- Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E et al. Cancer in children and adolescents in Europe: Developments over 20 years and futures challenges. *Eur J Cancer* 2006; 42:2183-2190.

130.- Magnani C, Pastore G, Coebergh JW et al. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: Report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006; 42:1981-2005.

131.- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young children with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009; 45: 992-1005.

132.- Gatta G, Capocaccia R, Stiller et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCORE working group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3742-3751.

133.- Vera López I, Gandarillas Grande A, Díez-Gañán L et al. Mortalidad por cáncer en niños y adolescentes de la Comunidad de Madrid, 1977-2001. *An Pediatr* 2005; 62 (5): 420-426.

134.- Armenian S, Meadows A, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p:1368-1387.

135.- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572–1582.

136.- Indiano Arce JM, Muñoz Villa A. Efectos secundarios tardíos y segundas neoplasias. En: Madero López L, Muñoz Villa A. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid; Ergon; 2005. p 731-746.

137.- Skinner R, Wallace WH, Levitt GA. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol* 2006; 7(6): 489–498.

138.- Woodward E, Jessop M, Glaser A, Stark D. Late effects in survivors of teenage and young adult cancer: does age matter? *Ann Oncol*. 2011; 22: 1-8.

139.- Landier W, Bhatia S. Cancer survivorship: a pediatric perspective. *The Oncologist* 2008; 13:1181-1192.

140.- Bhatia S, Constine L. Late morbidity after successful treatment of children with cancer. *Cancer J* 2009; 15: 174-180.

141.- Oeffinger K, Nathan P, Kremer L. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24:129-149.

142.- Tukenova M, Diallo I, Hawkins M et al. Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:707-715.

143.- Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004; 110: 87-93.

144.- Klein G, Michaelis J, Spix C et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 808-817.

145.- Le Vu B, De Vathaire F, Shamsaldin A et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998; 77: 370-377.

146.- Moore BD. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 51-63.

- 147.- Landier W, Wallace WH, Hudson M. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: education, surveillance, and screening. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 149-158.
- 148.- Peris-Bonet R, Giner Ripoll B, García Cano A. El cáncer infantil de Sistema Nervioso Central en España. Incidencia y Supervivencia. Datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP).
- 149.- Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, et al. Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 1985; 56: 1869–1886.
- 150.- Smith MA, Freidlin B, Ries LA, et al. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1269–1277.
- 151.- Herrero Hernández A. Estudio de una cohorte de niños con Tumores del Sistema Nervioso Central (1981-2001). Tesis doctoral.
- 152- Spix C, Pastore G, Sanlika R et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2081-2091.
- 153.- MacCarthy A, Draper G.J., Seliarova-Foucher E, Kingston J.E. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2092-2102.
- 154.- Young J, Smith M, Roffers S et al. Retinoblastoma. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 73-78.

155.- Pastore G, Znaor A, Spreafico F et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2103-2114.

156.- Bernstein L, Linet M, Smith M, Olshan A. Renal tumors. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 79-90.

157.- Stiller C.A, Pritchard J, Steliarova-Foucher E. Liver cancer in European children: Incidence and survival 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2115-2123.

158.- Bulterys M, Goodman M, Smith M, Buckley J. Hepatic tumors. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 91-98.

159.- Stiller C.A, Bielack S.S, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2124-2135.

160.- Gurney J, Swensen A, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.

161.- Pastore G, Peris-Bonet R, Carlo M, et al. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2136-2149.

162.- Gurney J, Young J, Roffers S et al. Soft tissue sarcomas. In: Ries LA, Smith MA, Gurney J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999. SEER Program Pub No. 99-4649.

163.- Bernstein L, Smith M, Liu L et al. Germ cell, trophoblastic and other gonadal neoplasms ICCC X. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 125-138.

164.- Poynter J, Amatruda J, Ross J. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. Cancer 2010;116(20):4882-4891.

165.- Bernstein L, Gurney J. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms ICCC XI. . Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p 139-148.

166.- Clatworthy HW, Schiller M, Grosfeld JL. Primary liver tumors in infancy and childhood. 41 cases variously treated. Arch Surg 1974;109: 143–147.

167.- Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. Hepatology 2003;38: 560–566.

168.- McLaughlin C, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol 2006;163: 818–828.

169.- Weinberg A.G., Finegold M.J. Primary hepatic tumors of childhood (review). Human Pathology, 1983; 14 (6): 512-537.

- 170.- Hawkins D, Bölling T, Dubois S et al. Ewing sarcoma. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 987-1014.
- 171.- Rodríguez-Galindo C. Osteosarcoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 637-651.
- 172.- Muñoz Vila A. Epidemiología del sarcoma osteogénico en el niño y el adolescente. Clin Trans Oncol 2011; 3: 5-7.
- 173.- Wezler L, Meyer W, Helman L. Rhabdomyosarcoma. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 923-953.
- 174.- Okcu F, Pappo A, Hocks J, et L. The nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 954-986.
- 175.- Olson T, Schneider D, Perlman E. Germ cell tumors. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 1045-1067.
- 176.- Navajas A. Tumores del SNC. En: Sánchez de Toledo Codina J, Ortega Aramburu JJ. Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. Ergon; 2010, p 267-280.
- 177.- Hessissen L, Madani A. Pediatric oncology in Morocco: Achievements and challenges. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: S21-S22.
- 178.- Harmouch A, Taleb M, Lasseinia A, et al. Epidemiology of pediatric primary tumors of the nervous system: A retrospective study of 633 cases from a single Moroccan institution. J Neurol 2012; 259: 14-18.



- 179.- Karkouri M, Zafad S, Khattab M et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(8):1021-7.
- 180.- Taylor A, Little M, Winter D et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5287-5293.
- 181.- Jawad M, Cheung M, Min E et al. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome. An analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer* 2009; 115: 3526-3536.
- 182.- Martín I, Aristu J, Sanjulián M, Sierrasesúmaga L. Rbdomiosarcoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. *Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente.* Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 571-590.
- 183.- Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(1):33-9.
- 184.- Ferrís I Tortajada J, Ortega García JA, Garcia I Castell J, et al. Risks factors for pediatric malignant liver tumors. *An Pediatr (Barc).* 2008 Apr;68(4):377-84.
- 185.- Ng WT, Ng TK, Cheng PW. Sacrococcygeal teratoma and anorectal malformation. *Austral N Z J Surg* 1997; 67: 218-224.
- 186.- Subbarao P, Bhatnagar V, Mitra DK. The association of sacrococcygeal teratoma with high anorectal and genital malformations. *Austral N Z J Surg* 1994; 64: 214-219.
- 187.- Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev* 2010; 32: 636-641.

- 188.- Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlemann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008;23:178–83.
- 189.- Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002;51:365–73.
- 190.- The Childhood Brain Tumor Consortium. The epidemiology of headache among children with brain tumor. Headache in children with brain tumors. *J Neurooncol* 1991;10:31–6.
- 191.- De Camargo B, Antoneli C. Retinoblastoma. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. *Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente*. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 495-505.
- 192.- Sierrasesúmaga L, Patiño A. Retinoblastoma. En: Madero López L, Muñoz Villa A. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid; Ergon; 2005. p 657-668.
- 193.- Meyers R, Aronson D, Schweinitz D. Pediatric liver tumors. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 838-860.
- 194.- Ortega J, Malogolowkin M, Monforte H. Tumores hepáticos. En: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F. *Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente*. Madrid; Pearson Educación S.A.; 2006. p 507-532.
- 195.- Fernández-Teijeiro A. Tumores hepáticos. En: Madero López L, Muñoz Villa A. *Hematología y Oncología pediátricas*. Madrid; Ergon; 2005. p 669-679.
- 196.- Olson T, Schneider D, Perlman E. Germ Cell Tumors. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 1045-1067.

197.- Wallach M, Balmer A, Munier F et al. Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004.

Pediatrics 2006; 118(5): 1493-1498.

198.- Bai S, Ren R, Li B et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. Acta Ophthalmol. 2011; 89(1):72-74.

199.- Johnston T, Lightfoot T, Simpson J, Roman E. Childhood cancer survival: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Cancer Epidemiology 2010; 34: 659-666.

200.- Howell L, Mensah A, Brennan B, Makin G. Detection of recurrence in childhood solid tumors. Cancer 2005; 103:1274-1279.

201.- Ceschel S, Casotto V, Valsecchi M et al. Survival after relapse in children with solid tumors: a follow-up study from the italian off-therapy registry. Pediatr Blood Cancer 2006; 47:560-566.